

Baggrund for  
Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende lægemidler  
til moderat til svær  
plaque psoriasis

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. maj 2020
Offentliggørelsesdato	27. maj 2020
Dokumentnummer	78383
Versionsnummer	1.1
Protokolgodkendelse	1. juli 2019 (vers.1.0) og 20. august 2019 (revideret vers. 1.1)

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27. maj 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af moderat til svær plaque psoriasis.....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling .....	7
3	Formål med gennemgang og vurdering af evidens for moderat til svær plaque psoriasis .....	11
4	Baggrund .....	11
4.1	Moderat til svær plaque psoriasis .....	11
4.2	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis .....	11
4.2.1	Kriterier for igangsætning af behandling.....	12
4.3	Lægemidlerne .....	13
5	Metoder.....	15
5.1	Kliniske spørgsmål .....	15
5.2	Litteratursøgning .....	15
5.3	Udvælgelse af litteratur .....	16
5.4	Dataekstraktion.....	18
5.5	Dataanalyse.....	18
5.5.1	Narrative sammenligninger .....	19
5.6	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	20
5.6.1	Øvrige forhold .....	20
6	Resultater .....	20
6.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	21
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika .....	21
6.1.2	Resultater pr. effektmål .....	21
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	37
6.1.4	Fra evidens til anbefaling .....	38
6.2	Klinisk spørgsmål 2.....	39
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika .....	39
6.2.2	Resultater pr. effektmål .....	40
6.2.3	Evidensens kvalitet .....	54
6.2.4	Fra evidens til anbefaling .....	55
6.3	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	56
6.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	56
7	Medicinrådets anbefaling .....	60
8	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	61
9	Referencer.....	63

10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	70
11	Versionslog.....	71
12	Bilag 1: Kliniske spørgsmål .....	72
13	Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier.....	75
13.1	Søgestreng for de kliniske spørgsmål.....	75
13.2	Søgestreng for sekventiel behandling.....	77
13.1	PRISMA-flowdiagram for de kliniske spørgsmål .....	80
13.2	PRISMA-flowdiagram for sekventiel behandling .....	81
13.3	Inkluderede studier for de kliniske spørgsmål.....	82
13.4	Ekskluderede studier for de kliniske spørgsmål .....	87
13.5	Inkluderede studier for sekventiel behandling.....	93
13.6	Ekskluderede studier for sekventiel behandling .....	95
14	Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika .....	98
15	Bilag 4: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1 .....	104
16	Bilag 5: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2 .....	114
17	Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE - Risiko for bias.....	121
17.1	GRADE for direkte sammenligninger .....	122
17.1.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	122
17.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	151
17.2	Samlede GRADE-vurderinger for direkte og indirekte sammenligninger .....	169
17.2.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	169
17.2.2	Klinisk spørgsmål 2.....	174

## 1 Forkortelser

ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	Dermatologisk livskvalitetsindex ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
PUVA:	PUVA er en kombinationsbehandling med lys (ultraviolet lys type A) samt et lægemiddel (8-methoxypsoralen).
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>
UVB:	Ultraviolet lys type B
WHO:	<i>World Health Organization</i>

## 2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Patienter med moderat til svær plaque psoriasis tilbydes 2. generations immunmodulerende behandling, når følgende kriterier er opfyldt:

- Voksne patienter (alder > 18 år) 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
- Hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør man overveje, om patienten kan være kandidat til UVB/PUVA-behandling eller acitretinbehandling, før 2. generations immunmodulerende behandling påbegyndes.

Medicinrådet betragter lægemidlet adalimumab som 1. linjebehandling til alle patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Dette gælder både patienter med og uden ledgener. Dette skyldes lægemidlets veldokumenterede og gode effekt hos en stor del af patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenholdt med en begrænset bivirkningsprofil og lave omkostninger.

For 2. linjebehandling og efterfølgende linjer gælder placering og ligestilling af lægemidler, som fremgår af tabel 1 og 2 til hhv. patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener og patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener.

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidlerne angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige 2. linjebehandlinger til moderat til svær plaque psoriasis med eller uden ledgener.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidlerne angivet under ”overvej” og ”anvend ikke rutinemæssigt” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede alternativer sammenlignet med lægemidlerne angivet under ”anvend”. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidlerne angivet under ”overvej” og ”anvend ikke rutinemæssigt”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede 2. linjebehandlinger angivet under ”anvend”.

Adalimumab anvendes som 1. linjebehandling til min. 80 % af patienter med moderat til svær plaque psoriasis.

**Tabel 1: Behandlingsalgoritme for patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som opfylder opstartskriterierne**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til min. 80 % af populationen* (2. linjebehandling)	Brodalumab 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge. Subkutan injektion. Guselkumab 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion. Ixekizumab 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion. Risankizumab 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge. Subkutan injektion. Secukinumab 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej <sup>†</sup> (3. linjebehandling)	Certolizumab pegol 400 mg subkutan injektion i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge.

	Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Tildrakizumab	100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt $\geq 90$ kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt. Subkutan injektion.
	Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linjebehandling)	Apremilast	Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.
	Dimethylfumarat <sup>§</sup>	Titreringsforløb til maksimalt 720 mg/dag. Peroralt.
	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Etanercept	25 mg subkutan injektion 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept	50 mg subkutan injektion 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinrådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne. Lægemidler, der er anført som 2. linjebehandling vil derfor være 2. – 6. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 7. – 10. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

<sup>†</sup>Lægemidlerne angivet under 'Overvej' vil i den kommende lægemiddelrekommandation blive rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

<sup>§</sup>Dimethylfumarat er markedsført, men lægemidlet er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler. Dimethylfumarat vil derfor ikke fremgå af den kommende lægemiddelrekommandation.

**Tabel 2: Behandlingsalgoritme til patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener, som opfylder opstartskriterierne**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	
Anvend til 80 % af populationen* (2. linjebehandling)	Ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion.
	Secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej <sup>†</sup> (3. linjebehandling)	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linjebehandling)	Apremilast	Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.
	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Etanercept	25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept	50 mg 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinrådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne. Lægemidler, der er anført som 2. linjebehandling vil derfor være 2. – 3. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 4. – 6. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

<sup>a</sup>Lægemidlerne angivet under 'Overvej' vil i den kommende lægemiddelrekommandation blive rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

## 2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

**Tabel 3: Behandlingsalgoritme for patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener**

<p><b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b></p>	<p>Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på seks effektmål: PASI90, alvorlige uønskede hændelser, PASI75, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt og livskvalitet.</p> <p><i>Anvend:</i></p> <p>Fagudvalget vurderer, at brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener og bør anvendes som 2. linjebehandling. 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 høj livskvalitet hos patienterne.</p> <p><i>Overvej:</i></p> <p>Certolizumab pegol 200 mg, infliximab, tildrakizumab og ustekinumab vurderes at være ligestillede alternativer, da behandling med disse lægemidler generelt er forbundet med lidt lavere klinisk effekt og livskvalitet. Livskvalitet er dog primært vurderet ved en kort opfølgningstid, hvilket ikke tilgodeser lægemidler med langsomt indsættende effekt, hvor langtidsdata ikke er tilgængelige. Certolizumab pegol 200 mg, tildrakizumab og ustekinumab har sammenlignelig sikkerhed, som 2. linjebehandlings alternativerne, målt ved alvorlige uønskede hændelser. Den kliniske effekt af infliximab, målt ved PASI90 og PASI75, er meget høj ved kort opfølgningstid men er forbundet med stor statistisk usikkerhed. Samtidig er behandling med infliximab forbundet med en lavere klinisk effekt ved lang opfølgningstid og en høj andel af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vægter sikkerhed højt, og certolizumab pegol 200 mg, infliximab, tildrakizumab og ustekinumab vurderes derfor at være ligestillede alternativer til 3. linjebehandling.</p> <p><i>Anvend ikke rutinemæssigt:</i></p> <p>Fagudvalget vurderer, at apremilast, certolizumab pegol 400 mg, dimethylfumarat samt etanercept 50 og 100 mg er ligestillede alternativer, men lægemidlerne bør ikke anvendes rutinemæssigt. Disse lægemidler er generelt forbundet med lav klinisk effekt og lavere livskvalitet. Apremilast og dimethylfumarat er desuden</p>
--	--



	<p>forbundet med gastrointestinale bivirkninger såsom diarre. Apremilast er derudover forbundet med depression. Samlet bevirker dette, at fagudvalget ikke anser apremilast, certolizumab pegol 400 mg og dimethylfumarat som ligestillede behandlingsalternativer til 2. og 3. linjebehandlinger. 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, f.eks. kontraindikationer, ikke bør behandles med de øvrige behandlinger.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at litteraturen vedrørende sekventiel behandling, dvs. behandling med forskellige lægemidler med samme overordnede virkningsmekanisme, er begrænset. Dog er der intet i dataene, som tyder på, at sekventiel behandling ikke er en effektiv og sikker behandlingsmulighed til patienter med moderat til svær plaque psoriasis. Dette gælder alle patienter, uanset om de har oplevet primært eller sekundært svigt eller skal skifte behandling pga. bivirkninger. Brug af sekventiel behandling påvirker derfor ikke ligestillingen af lægemidlerne.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>Blandt de ligestillede lægemidler til 2. linjebehandling er patientværdier og præferencer tilgodeset, idet fagudvalget i deres vurdering af lægemidlerne har lagt stor vægt på vedvarende effektiv behandling, få bivirkninger samt en oral eller subkutan administrationsform. Dog finder fagudvalget, at forskellen i behandlingsinterval ikke alene påvirker rangeringen af lægemidlerne.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	<p>Evidensens kvalitet er vurderet for de kritiske effektmål, da ligestillingen af lægemidlerne primært er baseret på de kritiske effektmål. Evidensen er samlet vurderet til at være lav for begge de kritiske effektmål <i>PASI90</i> og <i>alvorlige uønskede hændelser</i>.</p>
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler i 2. behandlingslinje undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Der vil ikke blive taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler i efterfølgende behandlingslinjer. For disse lægemidler vil der dermed ikke blive udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag.</p>

**Tabel 4: Behandlingsalgoritme for patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på seks effektmål: PASI90, alvorlige uønskede hændelser, PASI75, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt og livskvalitet. Da der ikke er identificeret data, som kan belyse effektmålet ACR50, der angiver en forbedring i ledgener, har fagudvalget vurderet lægemidlerne ud fra de øvrige effektmål.</p> <p><i>Anvend:</i></p> <p>Fagudvalget vurderer, at ixekizumab og secukinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener og bør anvendes som 2. linjebehandling. Dette beror på, at</p>
---	--

	<p>ixekizumab og secukinumab meget effektivt reducerer sværhedsgraden af psoriasis, både ved kort og lang opfølgningstid. Samtidig er ixekizumab og secukinumab forbundet med få alvorlige uønskede hændelser og høj livskvalitet hos patienterne.</p> <p><i>Overvej:</i></p> <p>Certolizumab pegol 200 mg, infliximab og ustekinumab vurderes at være ligestillede alternativer, da behandling med disse lægemidler generelt er forbundet med lidt lavere klinisk effekt og livskvalitet. Livskvalitet er dog primært vurderet ved en kort opfølgningstid, hvilket ikke tilgodeser lægemidler med langsomt indsættende effekt, hvor langtidsdata ikke er tilgængeligt. Certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab er forbundet med få alvorlige uønskede hændelser, men grundet lavere effekt målt ved PASI90 og PASI75 vurderes disse ikke at være ligestillede alternativer til ixekizumab og secukinumab. Den kliniske effekt af infliximab, målt ved PASI90 og PASI75, er meget høj ved kort opfølgningstid men er forbundet med stor statistisk usikkerhed. Samtidig er behandling med infliximab forbundet med en lavere klinisk effekt ved lang opfølgningstid. Derudover er infliximab forbundet med en høj andel af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab, og flere patienter ophører behandling med infliximab grundet uønskede hændelser. Modsat er der flere patienter, som ophører behandling med certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab pga. manglende effekt sammenlignet med infliximab. Fagudvalget vægter sikkerhed højt, og certolizumab pegol 200 mg, infliximab og ustekinumab vurderes derfor at være ligestillede alternativer til 3. linjebehandling.</p> <p><i>Anvend ikke rutinemæssigt:</i></p> <p>Fagudvalget vurderer, at apremilast, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 50 mg og etanercept 100 mg er ligestillede alternativer, men lægemidlerne bør ikke anvendes rutinemæssigt. Ved kort opfølgningstid ses generelt lav klinisk effekt, særligt for apremilast og for etanercept 50 mg og 100 mg. Certolizumab pegol 400 mg har ved kort opfølgningstid bedre klinisk effekt end apremilast og etanercept 50 og 100 mg, men der er ikke identificeret data for langtidseffekt, som kan understøtte korttidseffekten. Derudover er certolizumab pegol 400 mg forbundet med en stor andel af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser. Apremilast er desuden forbundet med gastrointestinale bivirkninger såsom diarre samt depression. Dette bevirker samlet set, at fagudvalget ikke anser apremilast, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 50 mg og etanercept 100 mg som ligestillede behandlingsalternativer til 2. og 3. linjebehandlinger. Fagudvalget vægter sikkerhed højt og vurderer, at certolizumab 400 mg ligestilles med apremilast og etanercept (50 mg og 100 mg) til 4. linjebehandling.</p>
<p><b>Andre overvejelser</b></p>	<p>Fagudvalget vurderer, at litteraturen vedrørende sekventiel behandling, dvs. behandling med forskellige lægemidler med samme overordnede virkningsmekanisme, er begrænset. Dog er der intet i data, som tyder på, at sekventiel behandling ikke er en effektiv og sikker behandlingsmulighed til patienter med moderat til svær plaque psoriasis. Dette gælder alle patienter, uanset om de har oplevet primært eller sekundært svigt eller skal skifte behandling pga. bivirkninger. Brug af sekventiel behandling påvirker derfor ikke ligestillingen af lægemidlerne</p>

<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>Blandt de ligestillede lægemidler til 2. linjebehandling er patientværdier og præferencer tilgodeset, idet fagudvalget i deres vurdering af lægemidlerne har lagt stor vægt på vedvarende effektiv behandling, få bivirkninger samt en oral eller subkutan administrationsform. Dog finder fagudvalget, at forskellen i behandlingsinterval ikke alene påvirker rangeringen af lægemidlerne.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	<p>Evidensens kvalitet er vurderet for de kritiske effektmål, da ligestillingen af lægemidlerne primært er baseret på de kritiske effektmål. Evidensen er samlet vurderet til at være lav for begge de kritiske effektmål <i>PASI90</i> og <i>alvorlige uønskede hændelser</i>.</p>
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler i 2. behandlingslinje undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Der vil ikke blive taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler i efterfølgende behandlingslinjer. For disse lægemidler vil der dermed ikke blive udarbejdet et klinisk eller et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

### 3 Formål med gennemgang og vurdering af evidens for moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådet betragter lægemidlet adalimumab som 1. linjebehandling til alle patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Dette gælder både patienter med og uden ledgener. Dette skyldes lægemidlets veldokumenterede og gode effekt hos en stor del af patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenholdt med en begrænset bivirkningsprofil og lave omkostninger. Behandlingsvejledningen for moderat til svær plaque psoriasis omfatter derfor kun efterfølgende behandlingslinjer. Behandlingsvejledningen udarbejdes på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang. Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles. Adalimumab er medtaget i de statistiske analyser, da adalimumab indgår som aktiv komparator i flere studier for nogle af de inkluderede interventioner. Der vil dog ikke blive foretaget en klinisk vurdering af adalimumab på baggrund af analyserne, og adalimumab indgår ikke i ligestillingen af lægemidlerne, da adalimumab betragtes som 1. linjebehandling.

## 4 Baggrund

### 4.1 Moderat til svær plaque psoriasis

Psoriasis er en kronisk, inflammatorisk hudsygdom, som er karakteriseret ved fortykkede, rødlige, kløende plaques, der er afgrænset fra den normale hud, og som er dækket af sølvhvide skæl. Ætiologien af psoriasis er ukendt [1]. I Danmark, som i det meste af den vestlige verden, får ca. 3-4 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet [2]. Antallet af nye tilfælde har over tid fluktueret, men generelt er incidensen ens hos mænd og kvinder. I 2012 blev incidensen opgjort til 151,21 pr. 100.000 person år [3]. Plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 80 %) [1,4].

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” [3,4]. Det estimeres, at omkring én ud af hver tiende patient har svær psoriasis, defineret ved BSA  $\geq$  10 [2]. Omkring 80 % af patienter med psoriasis har mild til moderat psoriasis, og hovedparten af disse patienter vil kunne behandles med topikale lægemidler [5].

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [6]. Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis, og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [6].

### 4.2 Behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Der findes ikke lægemidler som kan kurere psoriasis. Patienter behandles typisk med lokalbehandling, lysbehandling 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). Flere patienter end tidligere starter systemisk behandling, men studier viser fortsat, at patienterne ikke altid får tilbudt systemisk behandling, samt at de ofte ikke er tilfredse med deres behandling [7,8]. I de Nationale Kliniske Retningslinjer fra 2016 [9] anbefales ved svær psoriasis eller svigt af lokalbehandling at tilbyde lys- eller methotrexatbehandling og ved svigt af lysbehandling at tilbyde methotrexatbehandling. Hvis patienterne oplever svigt af disse behandlinger eller ikke tåler dem, er der indikation for 2. generations immunmodulerende behandling, jævnfør retningslinjerne fra Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) (se afsnit 4.2.1).

Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes 2. generations immunmodulerende behandlinger med forskellige virkningsmekanismer: fire TNF-hæmmere (infliximab, certolizumab pegol, etanercept og adalimumab), et IL-12/23 (ustekinumab), to anti-IL-17 (secukinumab og ixekizumab), et anti-IL-17RA (brodalumab), tre anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab og tildrakizumab) og en PDE4-inhibitor (apremilast). Derudover er dimethylfumarat godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis. Dimethylfumarat er et immundæmpende lægemiddel, som menes at virke ved at interagere med glutathion, som indgår i patogenesen af psoriasis.

Af ovenstående lægemidler er infliximab, certolizumab pegol, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab og apremilast desuden godkendt til patienter med psoriasisartrit og kan dermed anvendes til patienter, der har psoriasis med ledgener. 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. Patienter med psoriasis og ledgener behandles med lægemidler, der er godkendt til psoriasis og psoriasisartrit i de doser, der er godkendt til psoriasis.

Det gælder for de ovenstående behandlinger til psoriasis (med og uden ledgener), at ingen af fase 3-afprøvninger med vurdering af effekt på psoriasis er udført i kombination med methotrexat. Desuden vil de fleste patienter før start have været gennem methotrexatbehandling med manglende effekt eller svære bivirkninger. For hovedparten af patienter med psoriasis seponeres behandling med methotrexat i forbindelse med opstart af den biologiske behandling. Kombinationsbehandling med methotrexat vil derfor ikke blive vurderet.

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport fra 2018 er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Der har i 2018 været knap 2500 aktive patienter, som har modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [10]. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 3-400 patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover forventes det, at ca. 200 patienter pr. år oplever svigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel.

For patienter med moderat til svær plaque psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

#### 4.2.1 Kriterier for igangsætning af behandling

Patienterne vurderes før opstart af behandling, efter 12 til 16 ugers behandling og derefter mindst én gang årligt. Der er i DDS' retningslinjer opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingsskift er nødvendigt [11]. Disse er dog baseret på behandling i klinikken og kan ikke sammenlignes med resultater fra kliniske afprøvninger. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen.

Patienter med moderat til svær plaque psoriasis tilbydes 2. generations immunmodulerende behandling, når følgende kriterier er opfyldt:

- Voksne patienter (alder > 18 år) 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
- Hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør man overveje, om patienten kan være kandidat til UVB/PUVA-behandling eller acitretinbehandling, før 2. generations immunmodulerende behandling påbegyndes.

Sværhedsgraden dokumenteres før start af behandling. For patienter, som skifter fra 1. generations immunmodulerende behandling til 2. generations immunmodulerende behandling, kan målingen af sværhedsgraden fra før påbegyndelse af den første behandling anvendes. Dette skyldes, at PASI/DLQI påvirkes af behandling, og ofte anvendes der ikke wash-out-periode.

Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 3 mdr. med højeste tolererede dosis (15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller gastrointestinale gener af oral methotrexat skal subkutan administration forsøges. Manglende vilje til at begrænse alkoholforbruget er en kontraindikation for methotrexat, men ikke en genvej til 2. generations immunmodulerende behandling. Patienten bør derfor forsøge en anden oral behandling, før 2. generations immunmodulerende behandling initieres.

Manglende respons på smalspektret UVB-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har hurtigt recidiv efter endt lysbehandling og har behov for mere end 2 behandlingsperioder pr. år, opfattes ligeledes som non-respondere.

Manglende respons på PUVA-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, der er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har behov for mere end en behandlingsserie pr. år, eller som har fået mere end 150-200 PUVA-behandlinger totalt, opfattes ligeledes som non-respondere.

Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienten, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i doser på 25-50 mg dagligt.

### 4.3 Lægemidlerne

Nedenfor følger en oversigt over de nuværende lægemidler, der er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis, som vil indgå i behandlingsvejledningen. Da adalimumab er valgt som 1. linjebehandling, vil evidensen for adalimumab ikke blive diskuteret i resultatafsnittene, og adalimumab vil ikke blive placeret i ligestillingsgrundlaget.

**Table 5. Oversigt over lægemidler, der er godkendt til behandling af moderat til svær plaque psoriasis**

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering til psoriasis*	Godkendt til psoriasisartrit
L04AX07	Dimethylfumarat	Virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret	Oral administration. Initialt anbefales lav startdosis med efterfølgende gradvise stigninger: 1. uge: 30 mg én gang dgl. om aftenen. 2. uge: 30 mg to gange dgl. 3. uge: 30 mg tre gange dgl. 4. uge: 120 mg om aftenen. 5. uge: 120 mg to gange dgl. 6. uge: 120 mg tre gange dgl. 7. uge: 120 mg morgen, 120 mg middag og 240 mg aften. 8. uge: 240 mg morgen, 120 mg middag og 240 mg aften. Fra 9. uge: 240 mg tre gange dgl. Den maksimalt tilladte daglige dosis er 720 mg.	Nej
L04AA32	Apremilast	PDE4-hæmmer (Phosphodiesterase-4-hæmmer)	Oral administration. Initieft titreringsforløb: dag 1: 10 mg; dag 2: 10 mg morgen og 10 mg aften; dag 3: 10 mg morgen og 20 mg aften; dag 4: 20 mg morgen og 20 mg aften; dag 5: 20 mg morgen og 30 mg aften. Herefter daglig dosis á 30 mg morgen og 30 mg aften.	Ja
L04AB01	Etanercept	TNF-hæmmer	Subkutan injektion. 25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Evt. kan behandling med 50 mg 2 gange ugentligt i de første 12 uger overvejes, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt.	Ja
L04AB02	Infliximab	TNF-hæmmer	Intravenøs infusion. 5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Hvis behandlingen ingen effekt har på psoriasis efter 14 uger (4 doser), bør den stoppes.	Ja
L04AB04	Adalimumab	TNF-hæmmer	Injektionsvæske. 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og 40 mg hver 2. uge herefter. Ved manglende effekt kan nogle patienter have gavn af øget doseringshyppighed til 40 mg hver uge eller 80 mg hver 2. uge.	Ja
L04AC05	Ustekinumab	Anti-interleukin-12/23 (antistof)	Injektionsvæske. <b>Voksne (&lt; 100 kg).</b> 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. <b>Voksne (&gt; 100 kg).</b> 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. <b>Børn (&lt; 60 kg).</b> 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Ved manglende effekt efter 28 uger bør behandlingen stoppes.	Ja
L04AC10	Secukinumab	Anti-interleukin-17 (antistof)	Subkutan injektion med 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden.	Ja
L04AC13	Ixekizumab	Anti-interleukin-17 (antistof)	Subkutan injektion. 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge.	Ja
L04AC	Guselkumab	Anti-interleukin-23	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge.	Nej
L04AC12	Brodalumab	Anti-interleukin-17	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge.	Nej

		receptor A (IL-17RA)		
L04AB05	Certolizumab pegol	Antigen-bindende fragment (fab fragment) af et TNF-alfa antistof	Subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver 2. uge.	Ja
L04AC17	Tildrakizumab	Anti-interleukin-23	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt $\geq 90$ kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt.	Nej
L04AC	Risankizumab	Anti-interleukin-23	Subkutan injektion 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.	Nej

\*Jf. lægemidlernes produktresuméer.

## 5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 20. august 2019.

### 5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske 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 og ikke har ledgener?*
2. *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 og har ledgener?*

En yderligere detaljering af de kliniske spørgsmål, herunder population, intervention, komparatorer og effektmål, kan ses i bilag 1.

### 5.2 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [12]. For de kliniske spørgsmål er der udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler. De anvendte søgestrengte fremgår af bilag 2. Søgningen var begrænset til sprogene; engelsk, dansk, svensk og norsk. Der er yderligere



udført en systematisk litteratursøgning til belysning af evidens for ”Øvrige forhold -sekventiel behandling”. Alle virksomheder, der markedsfører ét eller flere af de inkluderede lægemidler, har haft mulighed for at bidrage med litteratur.

#### *Kliniske retningslinjer*

Der blev ikke gennemført en systematisk søgning efter kliniske retningslinjer. Da protokollen indeholder interventioner, som er godkendt af EMA i 2019, vurderede fagudvalget på søgetidspunktet, at der ikke ville blive fundet kliniske retningslinjer omhandlede alle interventioner og effektmål, som kunne besvare de kliniske spørgsmål. Efterfølgende har fagudvalget erfaret, at der kan være publiceret metaanalyser, hvori alle protokollerede interventioner indgår. Fagudvalget har dog valgt at udarbejde behandlingsvejledningen på baggrund af den identificerede primærlitteratur og anvende identificerede retningslinjer som supplement til referencetjek.

#### *Systematiske litteraturgennemgange og primærartikler*

Litteratursøgningen blev foretaget den 27. juni 2019 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub ahead of print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- EMBASE via Ovid
- Cochrane database of Systematic Reviews og CENTRAL via Cochrane Library

#### *Øvrige forhold*

Litteratursøgningen til ”Øvrige forhold” vedr. belysning af hvilke lægemiddelgrupper, der er evidens for at behandle sekventielt med, er foretaget den 6. september 2019 i databaserne EMBASE via Ovid og MEDLINE via Ovid.

Der er ikke gennemført en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer (afsnit 6.3), kriterier for igangsætning af behandling (afsnit 4.2.1) eller for monitorering af effekt og bivirkninger, kriterier for dosisreduktion og seponering eller kriterier for skift af behandling (afsnit 6.1.5).

### 5.3 Udvalgelse af litteratur

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldtekstscrening kan ses i bilag 2.

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Artikler til belysning af de kliniske spørgsmål blev læst på fuldtekstniveau af 2 personer fra sekretariatet uafhængigt af hinanden. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Artiklerne til belysning af sekventiel behandling blev læst på fuldtekstniveau af et medlem af fagudvalget og en person fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev besluttet af tredjepart. Alle randomiserede, kontrollerede studier af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population, indeholdt minimum én direkte sammenligning mellem en intervention og en komparator eller sammenlignede minimum én intervention med placebo. Desuden skulle studierne rapportere på mindst ét af

de præspecificerede effektmål. Alle inkluderede artikler blev gennemgået med særligt fokus på, hvorvidt der var en acceptabel overensstemmelse mellem karakteristika af studierne patientpopulationer versus de tilsvarende danske patientpopulationer.

Litteratur indsendt af Lægemiddelvirksomheder er gennemgået og krydstjekket med den systematiske litteratursøgning.

Den systematiske søgning til belysning af de kliniske spørgsmål blev ligeledes krydstjekket med RADS' baggrundsnotat [13].

### *Systematiske litteraturgennemgange*

Systematiske litteraturgennemgange er inkluderet, såfremt de rapporterer på voksne patienter med svær til moderat plaque psoriasis, rapporterer mindst ét af de præspecificerede effektmål og inkluderer alle interventioner og komparatorer. Da de nyeste interventioner er godkendt af EMA i 2019, er alle litteraturgennemgange publiceret før år 2017 ekskluderet på baggrund af årstal.

Inklusionskriterierne var:

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier, som inkluderede alle interventioner og mindst ét relevant effektmål.

Eksklusionskriterierne var:

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier publiceret før år 2017
- Meta-analyser med poolede analyser, som inkluderede mindst én ikke-specificeret patientpopulation eller en intervention, som ikke indgår i denne behandlingsvejledning
- Litteraturgennemgange af narrativ karakter
- Meta-analyser rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt en liste med ekskluderede studier kan ses i bilag 2.

Da der ikke er nogen systematiske litteraturgennemgange, som indeholder alle interventioner, blev det besluttet at anvende primærartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål.

### *Primære artikler*

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Randomiserede kontrollerede studier
- Studier, som anvendte mindst én af interventionerne og mindst én af komparatorerne eller placebo
- Studier, som rapporterede mindst ét relevant effektmål med en relevant måleenhed.

Eksklusionskriterierne var:

- Studier, hvor kun asiatiske populationer indgik
- Studier, som udelukkende rapporterede post-hoc analyser af subgrupper

- Studier, som rapporterede data fra en subgruppe eller en interim-analyse i tilfælde, hvor der forelå data for henholdsvis hele patientpopulationen og længere opfølgningstid
- Studier rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldttekstscreening kan ses i bilag 2.

64 artikler er inkluderet fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer fra lægemiddelvirksomheder til belysning af de kliniske spørgsmål. Desuden er EMAs produktresuméer samt EPARs konsulteret til beskrivelsen af bivirkninger under patientværdier og præferencer.

### *Sekventiel behandling*

Artikler omhandlende sekventiel behandling er inkluderet, såfremt de rapporterer på minimum to på hinanden efterfølgende behandlinger med lægemidler med samme virkningsmekanisme. Studier som rapporterer data for mindst ét effektmål blev inkluderet. Der er ikke taget højde for studiedesign. Asiatiske populationer blev ekskluderet.

30 artikler er inkluderet til belysning af sekventiel behandling under øvrige forhold.

## 5.4 Dataekstraktion

Data fra primærartikler er ekstraheret af to personer fra Medicinrådets sekretariat og krydstjekket af en uafhængig tredje person. Ekstraktion af data er foretaget på baggrund af de præspecificerede effektmål. Effektmålene kan ses i bilag 1. Data for effektmålene er ekstraheret ved 10-16 uger og hvor muligt ved 52 uger. For effektmålene PASI75 og PASI90 er data med lang opfølgningstid (48, 52 og 96 uger) ekstraheret fra enkelte studiearme, hvor der ikke har været fælles komparatorer, som har muliggjort kvantitative sammenligninger. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer, blev data for de enkelte effektmål kun medtaget fra ét af studierne.

Data for artikler omhandlende sekventiel behandling er ekstraheret af én person fra Medicinrådets sekretariat. Der er ekstraheret data fra relevante effektmål vedr. effekt og bivirkninger samt studierne konklusion på efterfølgende behandling af lægemiddel med samme virkningsmekanisme. Derudover har fagudvalget bidraget med relevant litteratur.

Der er ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål samt til vurdering af ”øvrige forhold”. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er gældende for de øvrige forhold vedr. kriterier for igangsætning af behandling, monitorering af effekt og bivirkninger, kriterier for dosisreduktion og seponering og kriterier for skift af behandling.

## 5.5 Dataanalyse

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, og data i studierne er rapporteret tilstrækkeligt ens, er der udført netværksmetaanalyser. Analyserne er baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti et al. [14]. Alle netværksmetaanalyser blev gennemført i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser er baseret på binomial

likelihoods. Behandlingerne bliver i analyserne rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt (inklusive credible-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet. Konsistens mellem den direkte og indirekte evidens er vurderet ved hjælp af node-splitting-metoden [15]. Udover SUCRA-værdierne fra netværksmetaanalyserne inddrages også de relative effektforskelle i vurderingen med henblik på at beskrive, hvor der er statistisk signifikante forskelle.

I besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er der udført netværksmetaanalyser for effektmålene *PASI90 (uge 10-16 og uge 52)*, *alvorlige uønskede hændelser, PASI75 (uge 10-16 og uge 52)*, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 10-16 og uge 52)* og *livskvalitet (DLQI 0-1: uge 10-16; ændring fra baseline på DLQI-skalaen: uge 10-16)*. Netværksmetaanalyserne for effektmålene *PASI90 (uge 10-16)*, *alvorlige uønskede hændelser, PASI75 (uge 10-16)*, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 10-16)* og *livskvalitet (DLQI 0-1: uge 10-16; ændring fra baseline på DLQI-skalaen: uge 10-16)* er baseret på en 'random effects'-model. Netværksmetaanalyserne for effektmålene *PASI90 (uge 52)*, *PASI75 (uge 52)* og *behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 52)* er baseret på en 'fixed effects'-model, fordi den tilgængelige datamængde er for sparsom til, at 'random effect'-estimer er meningsfulde.

Samlet set er der for klinisk spørgsmål 1 dermed udført 10 netværksmetaanalyser, som giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden.

Data for livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 52 er for sparsomt til, at der kan udarbejdes en netværksmetaanalyse, og sammenligningen mellem lægemidlerne er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning. Ved denne metode anvendes en fælles komparator til at foretage en indirekte sammenligning af lægemidler, som ikke er direkte sammenlignet i publicerede kliniske studier.

I besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 er der udført netværksmetaanalyser for effektmålene *PASI90 (uge 10-16 og uge 50)*, *alvorlige uønskede hændelser, PASI75 (uge 10-16 og uge 52)*, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 10-16 og uge 52)* og *livskvalitet (DLQI 0-1: uge 10-16; ændring fra baseline på DLQI-skalaen: uge 10-16)*. Netværksmetaanalyserne for effektmålene *PASI90 (uge 10-16)*, *alvorlige uønskede hændelser, PASI75 (uge 10-16)*, *behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 10-16)* og *livskvalitet (DLQI 0-1: uge 10-16; ændring fra baseline på DLQI-skalaen: uge 10-16)* er baseret på en 'random effects'-model. Netværksmetaanalysen for effektmålet *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser* er baseret på en 'fixed effects'-model, fordi den tilgængelige datamængde er for sparsom til, at 'random effect'-estimer er meningsfulde.

Samlet set er der for klinisk spørgsmål 2 udført 7 netværksmetaanalyser, som giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. For effektmålet *DLQI 0-1: uge 10-16* er det ikke relevante alternativ, risankizumab, inkluderet i netværksmetaanalysen for at skabe et sammenhængende netværk.

Data for *PASI90 (uge 52)*, *PASI75 (uge 52)* og *behandlingsophør på grund af manglende effekt (uge 52)* er for sparsomt til, at der kan udarbejdes en netværksmetaanalyse, og sammenligningen mellem lægemidlerne er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning.

### 5.5.1 Narrative sammenligninger

For effektmålene *PASI90 (uge 52)* og *PASI75 (uge 52)* er de kvantitative analyser i form af netværksmetaanalyser suppleret med narrative beskrivelser og sammenligning af data.

## 5.6 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Hvor det har været muligt, er der anvendt afrapporterede eller beregnede kvantitative resultater til at besvare de kliniske spørgsmål. For effektmålene *PASI75* og *PASI90* (48-52 uger) er den kvantitative analyse suppleret med en naiv sammenstilling af data uden fælles komparator.

Kvaliteten af evidensen er kun vurderet for de kritiske effektmål, da ligestillingen af lægemidlerne primært er baseret på de kritiske effektmål. Evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). For klinisk spørgsmål 1 og 2, hvor der er foretaget netværksmetaanalyser (NMAer), er der lavet evidensvurderinger for alle de sammenligninger, som er undersøgt i de inkluderede studier.

### 5.6.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har forholdt sig til øvrige forhold i punkt 6.4, herunder:

- Kriterier for igangsætning af behandling
- Monitorering af effekt og bivirkninger
- Kriterier for dosisreduktion og seponering
- Kriterier for skift af behandling.

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen.

Fagudvalget har desuden taget stilling til, hvilke lægemidler/grupper af lægemidler der er evidens for at behandle sekventielt med, herunder behandling af:

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

Der er foretaget en systematisk søgning efter litteratur til belysning af sekventiel behandling som beskrevet i afsnit 5.2.

## 6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studie- og populationskarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”fra evidens til anbefaling”).

## 6.1 Klinisk spørgsmål 1

### 6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Studiekarakteristik af de inkluderede studier samt populationernes baselinekarakteristik fremgår af bilag 3. Studierne er publiceret fra 2001-2019 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindede studier, som primært er fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.

Der er i alt inkluderet 50 randomiserede kontrollerede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Alle patienter havde moderat til svær plaque psoriasis, defineret ved BSA  $\geq 10$  og/eller PASI  $\geq 10$  og/eller DLQI  $\geq 10$ . Patienterne var gennemsnitlig mellem 40,7 år og 51 år gamle og havde en gennemsnitlig PASI-score ved baseline på mellem 15,9 og 24,1. Den gennemsnitlige sygdomsvarighed i studierne var mellem 15,2 år og 23 år. Andelen af kauasiere i studierne var mellem 65 % og 100 %.

### 6.1.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

#### *PASI90 (kritisk)*

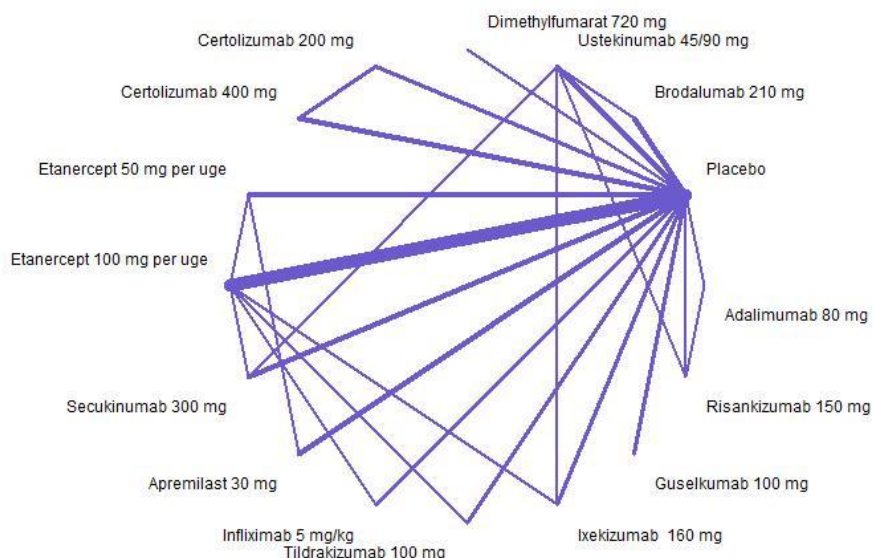
PASI90 er et kritisk mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI værdi med 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90.

Effektmålet PASI90 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved både 10-16 uger og ved uge 52. Netværket for data ved uge 10-16 er illustreret i figur 1.

Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 6 og 7, for henholdsvis 10-16 og 52 uger. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.A.

For PASI90 er der i tabel 8 yderligere angivet langtidsdata, som ikke kan indgå i netværksmetaanalysen, da der i studierne ikke findes en relevant komparator til disse interventionsarme.

**Figur 1:** Netværksgraf for PASI90 uge 10-16



**Tabel 6.** Resultater for PASI90 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Infliximab	70,31 (29,73; 245,30)	0,95
Ixekizumab	47,02 (34,72; 64,15)	0,90
Risankizumab	38,17 (25,64; 53,34)	0,78
Brodalumab	36,59 (26,22; 51,14)	0,74
Secukinumab	36,71 (26,89; 51,31)	0,74
Certolizumab pegol 400 mg	28,34 (11,42; 88,54)	0,61
Guselkumab	29,00 (16,41; 54,42)	0,59
Certolizumab pegol 200 mg	26,08 (10,24; 80,56)	0,54
Tildrakizumab	26,78 (17,75; 41,71)	0,53
Ustekinumab	24,75 (18,23; 32,94)	0,48
Adalimumab	22,98 (13,48; 33,49)	0,44
Etanercept 100 mg per uge	14,97 (11,28; 20,20)	0,29
Etanercept 50 mg per uge	8,37 (5,62; 12,96)	0,17
Apremilast	7,78 (4,50; 14,13)	0,15
Dimethylfumarat	4,37 (1,91; 11,55)	0,09
Placebo	-	0,00

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdierne i tabel 6 og de statistisk signifikante forskelle på de relative effektforskelle skiller dimethylfumarat, apremilast og etanercept 50 mg sig ud i bunden med en dårligere effekt end etanercept 100 mg. Certolizumab pegol 400 mg, guselkumab, tildrakizumab, certolizumab pegol 200 mg, ustekinumab og adalimumab skiller sig ud i midten fra etanercept 100 mg ud fra niveauforskelle i SUCRA-værdier. Infliximab, ixekizumab, risankizumab, brodalumab og secukinumab skiller sig ud som bedste alternativer baseret på SUCRA-værdierne, hvad angår andelen af patienter, som opnår PASI90. Dog er der særlig stor usikkerhed forbundet med effekttestimatet for infliximab, idet dette estimat har et meget bredt konfidensinterval.

**Table 7.** Resultater for PASI90 ved uge 52. Analysen er foretaget med fixed effects.

<b>Interventioner</b>	<b>RR mod brodalumab</b>	<b>SUCRA</b>
Risankizumab	1,24 (0,98; 1,63)	0,99
Brodalumab	-	0,75
Ixekizumab	0,85 (0,71; 1,03)	0,43
Secukinumab	0,82 (0,70; 0,95)	0,33
Ustekinumab	0,66 (0,59; 0,74)	0,00

I resultaterne for netværksmetaanalysen af uge 52-data ses statistisk signifikante forskelle mellem ustekinumab og de øvrige interventioner (bilag 4, tabel 4.B). Dette sammenholdt med SUCRA-værdierne i tabel 7 indikerer, at risankizumab, brodalumab, ixekizumab og secukinumab giver større effekt end ustekinumab målt ved andelen af patienter, som opnår PASI90 ved uge 52.

I litteratursøgningen er desuden identificeret studier med langtidsdata (minimum 48 uger) for PASI90. Disse studier har dog ikke benyttet en relevant komparator ved denne tidshorizont og kan derfor ikke indgå i netværksmetaanalysen. Langtidsdata for studiearme med relevante interventioner er anført i nedenstående tabel 8.

**Table 8:** Oversigt over PASI90 single-arm langtidsdata (minimum 48 uger) fra de inkluderede studier

<b>Studie og reference</b>	<b>NCT-nummer</b>	<b>Intervention</b>	<b>Tidshorizont, uger</b>	<b>n</b>	<b>PASI90, %</b>
VOYAGE 1 [16]	NCT02207231	Guselkumab	48	329	76,3
UNCOVER-3 [17]	NCT01597245	Ixekizumab	60	385	73
JUNCTURE [18]	NCT01636687	Secukinumab	52	61	64,1
FEATURE [19]	NCT01555125	Secukinumab	52	58	62,1
Reich 2005 [20]	IA	Infliximab	50	281	45
Menter 2007 [21]	IA	Infliximab	52	150	34,3
LIBERATE [22]	NCT01690299	Apremilast	52	74	17,6

IA: Ikke angivet.

For effektmålet PASI90 er der fundet data for uge 48-60 for fem lægemidler. Den højeste andel af patienter, som opnår PASI90 ved denne tidshorizont, er rapporteret for guselkumab i VOYAGE 1-studiet (76,3 %) [16]. Herefter følger studier af ixekizumab, secukinumab og infliximab. Apremilast er det lægemiddel, hvor den laveste andel af patienter opnår PASI90 ved 48-60 uger, som er rapporteret i LIBERATE-studiet (17,6 %) [22].

### *Vurdering af effektmålet PASI90*

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdier, de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne samt den narrative fremstilling af langtidsdata vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i tre grupper. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved PASI90. Ved grupperingen af interventionerne har fagudvalget vægtet langtidsrespons højere end initialrespons, og dette fører til en nedgradering af infliximab. Dette skyldes den lavere effekt ved langtidsrespons (tabel 8) sammenholdt med den store statistiske usikkerhed ved effekten på initialrespons. Guselkumab placeres i øverste gruppe, da langtidsrespons ud fra singlearmdata er sammenlignelige med ixekizumab og secukinumab, som også placeres i øverste gruppe af lægemidler med bedst effekt målt ved PASI90. Der er ikke identificeret langtidsdata for tiltrakizumab, adalimumab, etanercept 50 og 100 mg, certolizumab pegol 200 mg og 400



mg samt dimethylfumarat. Vurderingen af disse lægemidler er derfor foretaget ud fra data på initialrespons. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 9.

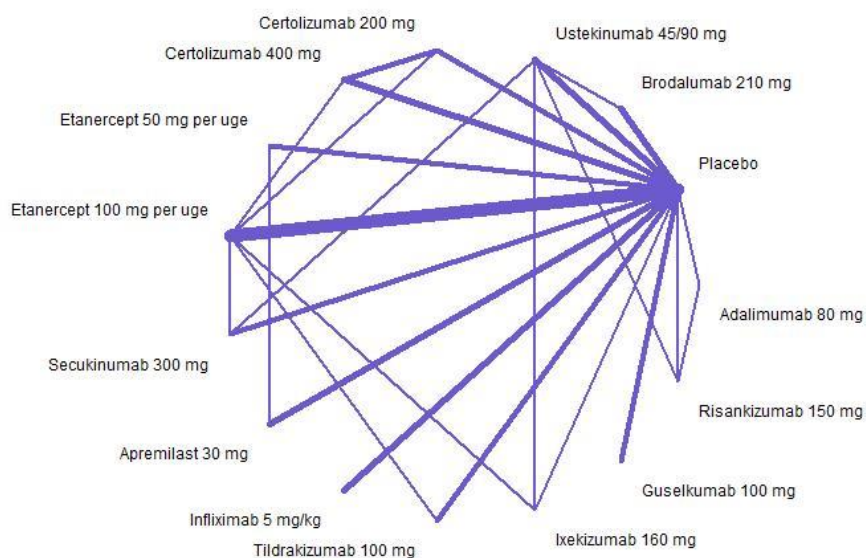
**Tabel 9:** Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI90. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Intervention</b>
1	Brodalumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Infliximab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Dimethylfumarat
	Etanercept 50 mg per uge

#### *Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)*

Alvorlige uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke medfører alvorlige uønskede hændelser, da psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingen derfor oftest er langvarig. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser. Data er analyseret i en netværksmetaanalyse. Opfølgningstiden spænder fra 10 uger til 52 uger. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og at der ikke er forskel mellem interventionerne, mht. hvornår de ønskede hændelser indtræffer. Netværket for data er illustreret i figur 2. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 10. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.C.

**Figur 2:** Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser



**Table 10.** Resultater for alvorlige uønskede hændelser. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Certolizumab pegol 200 mg	0,60 (0,18; 2,10)	0,77
Etanercept 50 mg per uge	0,63 (0,19; 1,95)	0,77
Risankizumab	0,71 (0,34; 1,57)	0,74
Adalimumab	0,86 (0,38; 1,90)	0,63
Tildrakizumab	0,92 (0,35; 2,26)	0,59
Apremilast	0,95 (0,44; 2,09)	0,57
Brodalumab	0,96 (0,50; 2,14)	0,54
Etanercept 100 mg per uge	1,01 (0,56; 1,63)	0,54
Placebo	-	0,53
Ustekinumab	1,03 (0,60; 1,84)	0,50
Secukinumab	1,19 (0,58; 2,47)	0,40
Ixekizumab	1,26 (0,63; 2,39)	0,35
Guselkumab	1,45 (0,60; 4,46)	0,28
Certolizumab pegol 400 mg	1,77 (0,75; 4,52)	0,18
Infliximab	2,10 (0,95; 5,54)	0,11

SUCRA-værdierne indikerer, at certolizumab pegol 400 mg og infliximab er forbundet med flest alvorlige uønskede hændelser og rangerer som de dårligste alternativer, da der er niveauforskel op til guselkumab. Effektestimerne og SUCRA-værdierne giver ikke anledning til yderligere opdeling.

### Vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdier vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk sikkerhed vurderet ved alvorlige uønskede hændelser. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 11.

**Tabel 11:** Gruppering af lægemidler vurderet ved alvorlige uønskede hændelser. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Apremilast
	Brodalumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Dimethylfumarat
	Etanercept 100 mg per uge
	Etanercept 50 mg per uge
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
2	Certolizumab pegol 400 mg
	Infliximab

### PASI75 (vigtig)

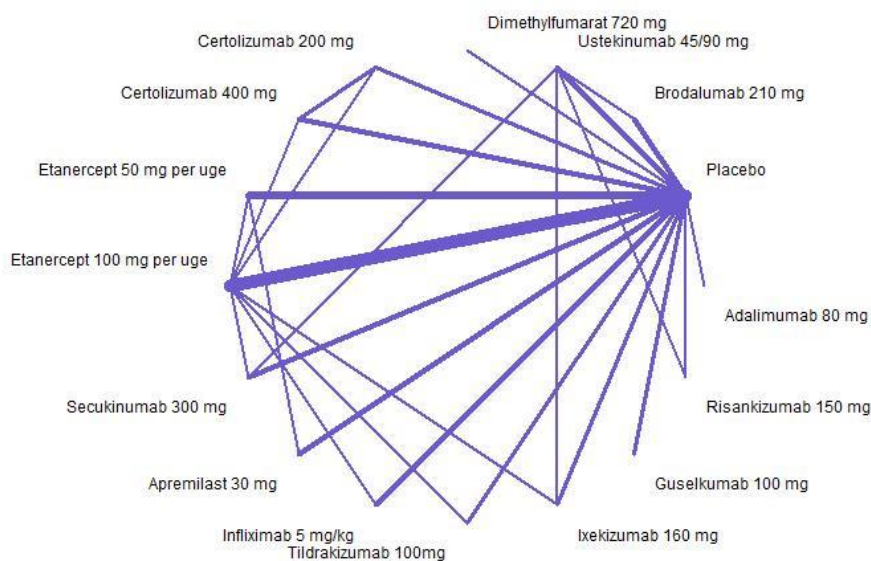
PASI75 er et vigtigt mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. Ved utilstrækkelig effekt, defineret som < 75 %-bedring vurderet ud fra PASI, vurderes det, om patienten bør overveje at skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI75.

Effektmålet PASI75 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved både uge 10-16 og ved uge 52. Netværket for data uge 10-16 er illustreret i figur 3.

Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 12 og tabel 13, for henholdsvis 10-16 og 52 uger. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.D (10-16 uger) og tabel 4.E (52 uger).

For PASI75 er der i tabel 14 yderligere angivet langtidsdata, som ikke kan indgå i netværksmetaanalysen, da der i studierne ikke indgår en relevant komparator ved denne tidshorisont.

**Figur 3:** Netværksgraf for PASI75 uge 10-16



**Tabel 12.** Resultater for PASI75 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Infiximab	27,85 (17,76; 47,18)	0,99
Ixekizumab	17,71 (14,91; 21,32)	0,89
Brodalumab	16,36 (13,22; 20,16)	0,81
Risankizumab	16,24 (12,36; 20,44)	0,80
Secukinumab	15,95 (13,24; 19,64)	0,78
Guselkumab	13,02 (9,27; 19,36)	0,61
Ustekinumab	13,22 (10,89; 15,77)	0,61
Tildrakizumab	11,88 (9,30; 15,44)	0,53
Certolizumab pegol 400 mg	11,45 (8,89; 14,93)	0,51
Certolizumab pegol 200 mg	10,62 (8,21; 13,92)	0,42
Etanercept 100 mg per uge	9,45 (8,14; 11,08)	0,33
Adalimumab	8,85 (6,12; 12,71)	0,32
Etanercept 50 mg per uge	6,85 (5,49; 8,76)	0,20
Apremilast	5,63 (4,23; 7,65)	0,14
Dimethylfumarat	2,48 (1,58; 4,13)	0,07
Placebo	-	0,00

SUCRA-værdierne og de statistiske signifikante forskelle indikerer, at dimethylfumarat, apremilast og etanercept 50 mg er de dårligste alternativer, hvad angår effekt vurderet ud fra PASI75, og disse lægemidler rangerer lavest. Der er niveauforskel i SUCRA-værdierne mellem etanercept 50 mg og adalimumab, hvorved guselkumab, ustekinumab, tildrakizumab, certolizumab pegol 400 og 200 mg, etanercept 100 mg og adalimumab rangerer i midten, da der ikke er signifikante forskelle imellem disse lægemidler. Baseret på

SUCRA-værdier er der niveauforskel mellem secukinumab og guselkumab. Infliximab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab og secukinumab er derfor de lægemidler, hvor størst andele patienter opnår PASI75, og dermed rangeres de som bedste alternativer baseret på SUCRA-værdierne.

**Tabel 13.** Resultater for PASI75 ved uge 52. Analysen er foretaget med fixed effects.

Interventioner	RR mod brodalumab	SUCRA
Risankizumab	1,03 (0,89; 1,23)	0,89
Brodalumab	-	0,80
Secukinumab	0,91 (0,82; 1,02)	0,41
Ixekizumab	0,91 (0,79; 1,04)	0,40
Ustekinumab	0,78 (0,72; 0,85)	0,00

Der er statistisk signifikante forskelle mellem ustekinumab og de øvrige interventioner (bilag 4, tabel 4.E). Dette sammen med SUCRA-værdierne i tabel 13 indikerer, at risankizumab, brodalumab, secukinumab og ixekizumab giver større effekt målt ved andelen af patienter, som opnår PASI75 ved uge 52, end ustekinumab.

I litteratursøgningen er desuden identificeret studier med langtidsdata (minimum 48 uger) for PASI75. Disse studier har dog ikke benyttet en relevant komparator ved denne tidshorison og kan derfor ikke indgå i netværksmetaanalysen. Langtidsdata for studiearme med relevante interventioner er anført i nedenstående tabel 14.

**Tabel 14:** Oversigt over PASI75 single-arm langtidsdata (minimum 48 uger) fra de inkluderede studier

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Tidshorison, uger	n	PASI75 %
VOYAGE 1 [16]	NCT02207231	Guselkumab	48	329	87,8
UNCOVER-3 [17]	NCT01597245	Ixekizumab	60	385	83
JUNCTURE [18]	NCT01636687	Secukinumab	52	60	81,4
FEATURE [19]	NCT01555125	Secukinumab	52	58	75,9
Reich 2005 [20]	IA	Infliximab	50	281	61
Menter 2007 [21]	IA	Infliximab	52	150	54,5
LIBERATE [22]	NCT01690299	Apremilast	52	74	47,3

Vedr. effektmålet PASI75 er der i alt fundet data for uge 48-60 for fem lægemidler. Andelen af patienter, som opnår PASI75 efter 48-60 uger, ligger på 87,8 - 47,3 %. Den største andel af patienter, som opnår PASI75, er rapporteret for guselkumab i VOYAGE 1-studiet (87,8 %) [16]. Herefter følger studier af ixekizumab, secukinumab og infliximab. I LIBERATE-studiet for apremilast ses den laveste rapporterede andel af patienter, som opnår PASI75 (47,3 %) [22].

#### Vurdering af effektmålet PASI75

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdier, de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne samt den narrative fremstilling af langtidsdata vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i tre grupper ift. PASI75. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved PASI75. Ved grupperingen af interventionerne har fagudvalget vægtet langtidsrespons højere end initialrespons, og dette fører til en nedgradering af infliximab. Dette skyldes den lavere effekt ved langtidsrespons sammenholdt med den store statistiske usikkerhed ved effekten på initialrespons. Guselkumab placeres i øverste gruppe, da

langtidsrespons ud fra singlearmdata er sammenlignelige med ixekizumab og secukinumab, som også placeres i øverste gruppe af lægemidler med bedst effekt målt ved PASI75. Der er ikke identificeret langtidsdata for tildrakizumab, adalimumab, etanercept 50 og 100 mg, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg samt dimethylfumarat. Vurderingen af disse lægemidler er derfor foretaget ud fra data på initialrespons. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 15.

**Tabel 15:** Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI75. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

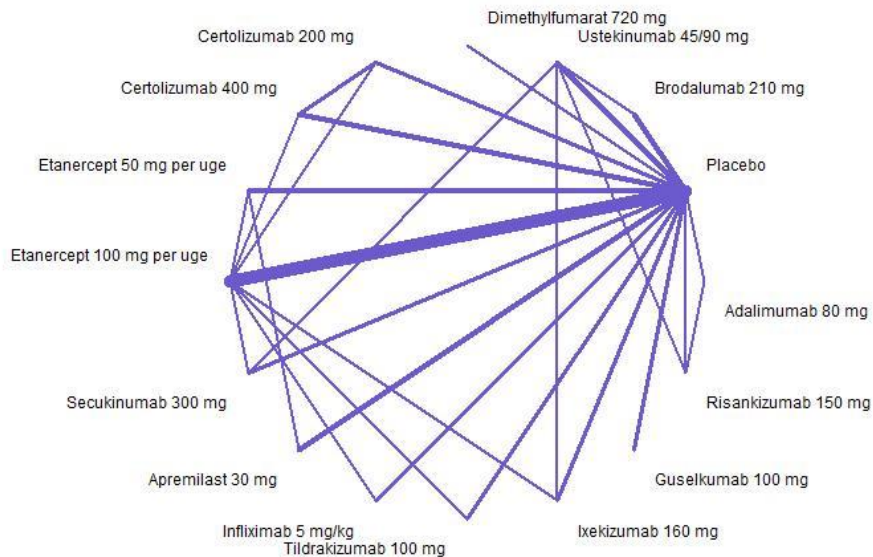
Gruppe	Intervention
1	Brodalumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Infliximab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Dimethylfumarat
	Etanercept 50 mg per uge

#### *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. Data er analyseret vha. en netværksmetaanalyse, hvor opfølgningstiden spænder fra 10 til 52 uger. I analysen er det antaget, at behandlingsophør pga. uønskede hændelser forekommer jævnt over tid, og der ikke er forskel mellem interventionerne i forhold til, hvornår behandlingsophøret finder sted.

Netværket for data er illustreret i figur 4. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 16. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.F.

**Figur 4:** Netværksgraf for behandlingsophør pga. uønskede hændelser



**Tabel 16.** Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Risankizumab	0,33 (0,12; 0,88)	0,94
Tildrakizumab	0,46 (0,13; 1,47)	0,83
Etanercept 50 mg per uge	0,68 (0,30; 1,45)	0,73
Adalimumab	0,67 (0,31; 1,61)	0,71
Certolizumab pegol 400 mg	0,74 (0,26; 1,95)	0,69
Certolizumab pegol 200 mg	0,88 (0,24; 2,71)	0,60
Placebo	-	0,55
Ustekinumab	1,01 (0,50; 1,98)	0,54
Secukinumab	1,02 (0,43; 2,26)	0,53
Brodalumab	1,20 (0,60; 2,62)	0,44
Guselkumab	1,22 (0,45; 3,62)	0,43
Etanercept 100 mg per uge	1,28 (0,80; 1,92)	0,38
Apremilast	1,48 (0,94; 2,54)	0,30
Infliximab	1,94 (0,93; 4,27)	0,20
Ixekizumab	2,29 (1,20; 4,43)	0,13
Dimethylfumarat	5,56 (2,46; 14,71)	0,01

Iflg. netværksmetaanalysen er dimethylfumarat statistisk signifikant dårligere end alle de øvrige interventioner, på nær ixekizumab. Dimethylfumarat og ixekizumab er forbundet med de største andele af behandlingsophør pga. uønskede hændelser og rangerer som de dårligste alternativer. Effektestimerne og SUCRA-værdierne giver ikke anledning til yderligere opdeling.

*Vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. uønskede hændelser*

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdier og de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår sikkerhed, målt ved behandlingsophør pga. uønskede hændelser. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 17.

**Tabel 17:** Gruppering af lægemidler vurderet ved behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Intervention</b>
1	Adalimumab
	Apremilast
	Brodalumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Etanercept 50 mg per uge
	Guselkumab
	Infliximab
	Risankizumab
	Secukinumab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
2	Dimethylfumarat
	Ixekizumab

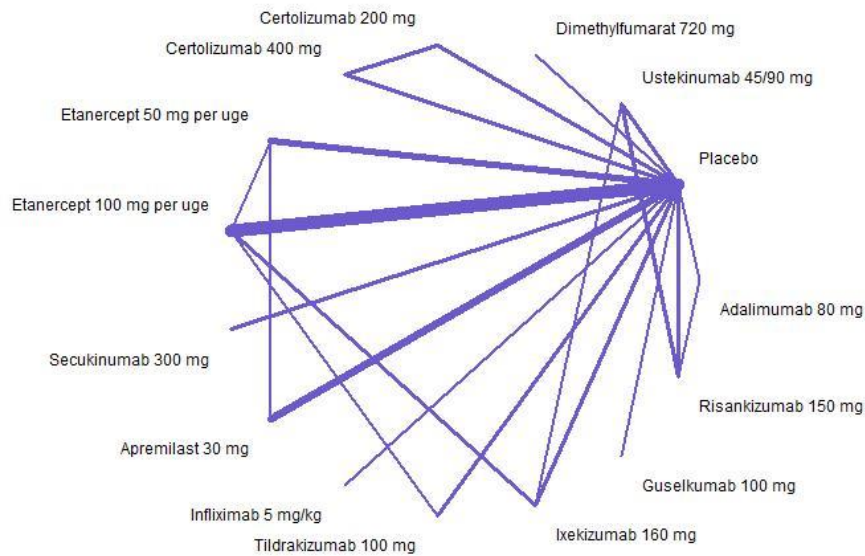
*Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig)*

Behandlingsophør pga. manglende effekt er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at de ikke modtager unødigt behandling med et ineffektivt lægemiddel. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. manglende effekt. Data er analyseret vha. to separate netværksmetaanalyser, hvor opfølgningstiden er på hhv. 10-16 uger og 52 uger, da fagudvalget antager, at behandlingsophør pga. manglende effekt vil forekomme hyppigere inden for de første måneder af behandlingen sammenlignet med efter ca. et års behandling. Der er ikke identificeret data for brodalumab, og dette lægemiddel indgår derfor ikke i vurderingen af dette effektmål.

Netværket for data ved uge 10-16 er illustreret i figur 5. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 18 og tabel 19 for hhv. uge 10-16 og uge 52. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.G og 4.H.



**Figur 5:** Netværksgraf for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 10-16



**Tabel 18.** Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

<b>Intervention</b>	<b>RR mod placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Infliximab	0,01 (0,00; 0,22)	0,89
Risankizumab	0,04 (0,00; 0,29)	0,80
Adalimumab	0,06 (0,00; 0,26)	0,76
Guselkumab	0,06 (0,00; 1,19)	0,69
Ixekizumab	0,15 (0,02; 0,67)	0,55
Tildrakizumab	0,15 (0,01; 0,94)	0,55
Etanercept 50 mg per uge	0,19 (0,04; 0,67)	0,49
Certolizumab pegol 200 mg	0,22 (0,01; 3,07)	0,46
Certolizumab pegol 400 mg	0,24 (0,01; 3,11)	0,44
Ustekinumab	0,24 (0,03; 1,44)	0,43
Etanercept 100 mg per uge	0,26 (0,10; 0,63)	0,39
Apremilast	0,28 (0,10; 0,74)	0,36
Dimethylfumarat	0,30 (0,09; 0,93)	0,35
Secukinumab	0,48 (0,01; 6,07)	0,29
Placebo	-	0,05

Generelt ses der meget få hændelser for de inkluderede lægemidler, og dette resulterer i meget brede konfidensintervaller for lægemidlernes relative risiko mod placebo. Dette er især gældende for secukinumab. Effekterne og dermed rangeringen af lægemidlerne er derfor forbundet med stor usikkerhed. Der ses ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne, men baseret på lægemidlernes SUCRA-værdier placerer infliximab, risankizumab, adalimumab og guselkumab sig øverst, og disse lægemidler ser derfor ud til at være de bedste alternativer ift. behandlingsophør pga. manglende effekt. Baseret på lægemidlernes SUCRA-værdier placerer de øvrige lægemidler (ixekizumab, tildrakizumab, etanercept 50 mg og 100 mg, certolizumab pegol 400 mg og 200 mg, ustekinumab, apremilast, dimethylfumarat og secukinumab) sig

nederst og ser dermed ud til at være de dårligste alternativer ift. behandlingsophør grundet manglende effekt ved 10-16 uger.

Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo vurderet ved uge 52 er præsenteret i tabel 19. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.H.

**Tabel 19.** Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 52. Analysen er foretaget med fixed effects.

<b>Interventioner</b>	<b>RR mod ustekinumab</b>	<b>SUCRA</b>
Ixekizumab	0,22 (0,01; 1,83)	0,66
Secukinumab	0,19 (0,00; 5,58)	0,65
Risankizumab	0,34 (0,01; 12,30)	0,52
Ustekinumab	-	0,17

Resultaterne for netværksmetaanalysen af uge 52 data viser ingen statistisk signifikante forskelle mellem ixekizumab, secukinumab, risankizumab og ustekinumab.

#### *Vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. manglende effekt*

Baseret på rangeringen af lægemidlerne ud fra SUCRA-værdier vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. behandlingsophør pga. manglende effekt. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår effekt, målt ved behandlingsophør pga. manglende effekt. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 20.

**Tabel 20:** Gruppering af lægemidler vurderet ved behandlingsophør pga. manglende effekt. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Intervention</b>
1	Adalimumab
	Guselkumab
	Infliximab
	Risankizumab
2	Apremilast
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Dimethylfumarat
	Etanercept 100 mg per uge
	Etanercept 50 mg per uge
	Ixekizumab
	Secukinumab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da psoriasis er en kronisk sygdom, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet. Effektmålet er opgjort dels som andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1, og dels som ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Infliximab fremgår ikke af tabellen, da der ikke er publiceret data for dette effektmål DLQI 0-1. I infliximabstudier rapporteres DLQI 0, og disse studier er ikke medtaget

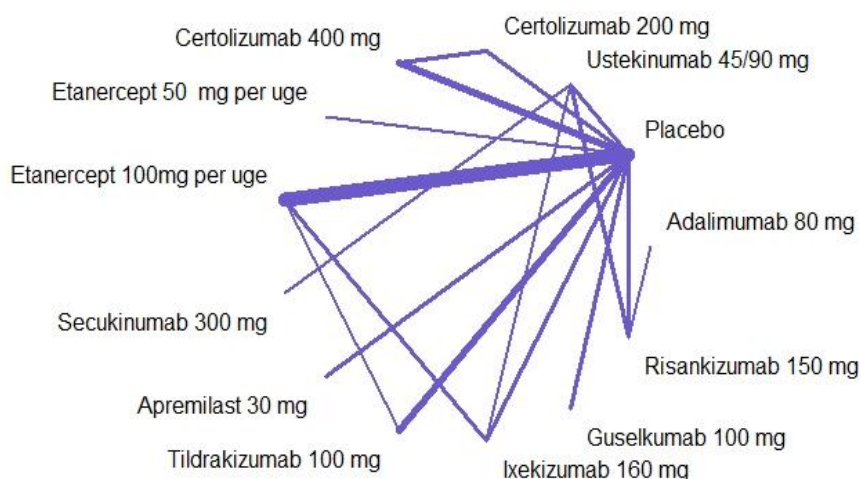
i netværksmetaanalysen, da dette ikke er i overensstemmelse med de øvrige interventioner og dermed vil give en skævvridning af resultatet.

Effektområdet livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier. Pga. mangelfulde data er det ikke muligt at udføre en netværksmetaanalyse af data for uge 52. Ved denne tidshorisont er der derfor foretaget en indirekte sammenligning af data. Endelig er effektområdet DLQI målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen ved uge 10-16 analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier. For dette effektområde er der ikke identificeret data for uge 52.

DLQI 0-1 uge 10-16:

Netværket for data er illustreret i figur 6. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 21. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.I.

**Figur 6:** Netværksgraf for DLQI 0-1 uge 10-16



**Tabel 21.** Resultater for livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

<b>Interventioner</b>	<b>RR mod placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Guselkumab	15,35 (9,46; 26,79)	0,96
Risankizumab	11,72 (8,32; 18,45)	0,91
Ixekizumab	10,48 (7,82; 13,74)	0,79
Secukinumab	10,18 (6,51; 16,04)	0,76
Adalimumab	8,59 (5,48; 15,01)	0,65
Ustekinumab	8,15 (5,67; 11,62)	0,56
Tildrakizumab	7,37 (5,28; 10,19)	0,50
Certolizumab pegol 400 mg	5,62 (3,59; 10,23)	0,37
Etanercept 100 mg per uge	6,24 (4,73; 7,98)	0,37
Certolizumab pegol 200 mg	5,58 (3,42; 10,46)	0,36
Apremilast	3,61 (2,56; 5,66)	0,18

Etanercept 50 mg per uge	1,84 (0,96; 4,67)	0,09
Placebo	-	0,00

Der ses ingen statistisk signifikant forskel mellem etanercept 50 mg og placebo. Sammenholdt med SUCRA-værdierne resulterer det i, at etanercept 50 mg rangerer som det dårligste alternativ og er forbundet med den laveste andel af patienter, som opnår DLQI 0-1. Baseret på SUCRA-værdierne placerer certolizumab pegol, etanercept 100 mg og apremilast sig i midten. Ligeledes baseret på SUCRA-værdierne placerer de øvrige lægemidler (guselkumab, risankizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab og tiltrakizumab) sig øverst, og disse lægemidler er derved de bedste alternativer, hvad angår livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved 10-16 uger.

DLQI 0-1 uge 52:

Der er udelukkende identificeret data for DLQI 0-1 ved uge 52 for secukinumab, ustekinumab og risankizumab. Der ses en statistisk signifikant forskel mellem alle tre lægemidler, og risankizumab udmærker sig ved at have den højeste andel af patienter, som opnår DLQI 0-1 ved uge 52. Secukinumab placerer sig i midten, mens ustekinumab placerer sig nederst ud af de tre lægemidler (tabel 22).

**Tabel 22.** Resultater for livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 52. Analysen er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning.

Interventioner	Secukinumab	Ustekinumab	Risankizumab
Secukinumab	-	1,21 (1,08; 1,35)	0,76 (0,59; 0,97)
Ustekinumab	0,83 (0,74; 0,93)	-	0,63 (0,51; 0,78)
Risankizumab	1,32 (1,03; 1,69)	1,60 (1,28; 1,98)	-

*Vurdering af effektmålet livskvalitet, målt ved DLQI 0-1*

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdier, de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne ved uge 10-16 samt de statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne ved uge 52 vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i tre grupper ift. livskvalitet, målt ved DLQI 0-1. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår livskvalitet, målt ved DLQI 0-1. Der er ikke identificeret data for brodalumab, dimethylfumarat og infliximab, som derved ikke indgår i vurderingen af dette effektmål. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 23.

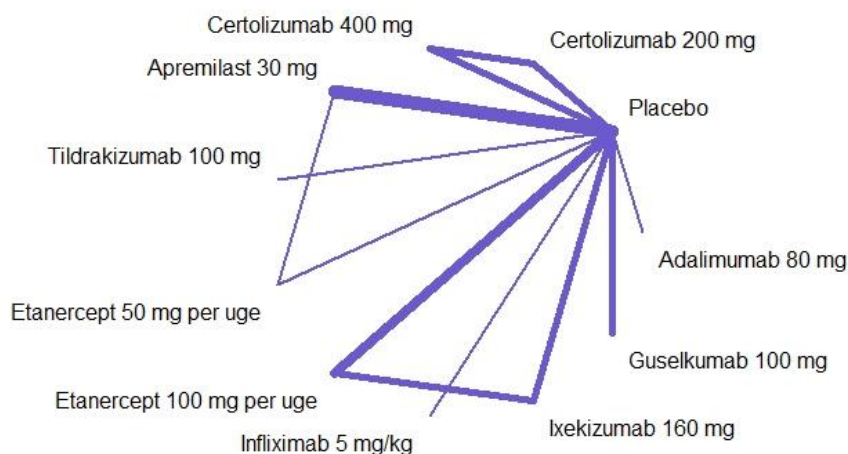
**Tabel 23:** Gruppering af lægemidler vurderet ved livskvalitet, målt ved DLQI 0-1

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Guselkumab
	Ixekizumab
	Risankizumab
	Secukinumab
	Tiltrakizumab
	Ustekinumab
2	Apremilast
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg
3	Etanercept 50 mg

Ændring fra baseline på DLQI-skalaen uge 10-16:

Netværket for data er illustreret i figur 7. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 24. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4, tabel 4.J.

**Figur 7:** Netværksgraf for ændring fra baseline på DLQI-skalaen uge 10-16



**Tabel 24.** Resultater for livskvalitet målt ved en ændring fra baseline på DLQI-skalaen ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

Interventioner	Gennemsnitlig ændring overfor placebo	SUCRA
Guselkumab	-9,54 (-10,78; -8,38)	0,94
Tildrakizumab	-9,18 (-12,05; -6,40)	0,87
Ixekizumab	-8,50 (-9,55; -7,48)	0,80
Infliximab	-7,70 (-10,18; -5,27)	0,68
Certolizumab pegol 200 mg	-6,93 (-8,89; -4,97)	0,58
Certolizumab pegol 400 mg	-6,73 (-8,63; -4,84)	0,54
Etanercept 100 mg per uge	-6,13 (-7,08; -5,20)	0,45
Adalimumab	-3,76 (-7,26; -0,33)	0,23
Etanercept 50 mg per uge	-3,69 (-5,72; -1,62)	0,20
Apremilast	-3,70 (-4,60; -2,75)	0,20
Placebo	-	0,00

Adalimumab, etanercept 50 mg og apremilast er forbundet med den laveste ændring i DLQI ved uge 10-16. Den gennemsnitlige forskel i DLQI sammenlignet med placebo er for disse lægemidler under 4, som var defineret som den mindste klinisk relevante forskel. Adalimumab, etanercept 50 mg og apremilast udgør derfor de dårligste alternativer. Infliximab, certolizumab pegol 200 mg og 400 mg samt etanercept 100 mg placerer sig i midten, mens guselkumab, tildrakizumab og ixekizumab rangerer øverst, og dermed udgør de

bedste alternativer, hvad angår livskvalitet målt som ændring fra baseline på DLQI-skalaen.

*Vurdering af effektmålet livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen*

Baseret på den gennemsnitlige forskel i DLQI sammenlignet med den mindste klinisk relevante forskel vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Der er ikke identificeret data for brodalumab, dimethylfumarat, risankizumab, secukinumab og ustekinumab, som derved ikke indgår i vurderingen af dette effektmål. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 25.

**Tabel 25:** Gruppering af lægemidler vurderet ved livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen

Gruppe	Intervention
1	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Guselkumab
	Infliximab
	Ixekizumab
	Tildrakizumab
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Apremilast
	Etanercept 50 mg per uge

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er overordnet vurderet til at være lav.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimaterne ud fra de fem domæner risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed, andre overvejelser. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne og risiko for bias profiler fremgår af bilag 6.

#### *Risiko for bias*

Cochranes 'risk of bias tool' anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 6. Ved en vurdering på uklar risiko for bias for  $\leq 1$  domæne er den samlede risiko for bias vurderet at være lav. Ved uklar risiko for bias på  $\leq 3$  domæner er den samlede risiko for bias vurderet til at være moderat. Høj risiko for bias er vurderet ved  $> 3$  domæner, hvor risiko for bias er uklar, eller hvis mindst et domæne har høj risiko for bias.

Overordnet er risiko for bias lav til moderat for de inkluderede studier. I 4 studier er der vurderet at være høj risiko for bias pga. manglende blinding eller manglende redegørelse for data 'attrition bias'. I studierne hvor risiko for bias er vurderet lav eller moderat er randomisering generelt set mangelfuldt beskrevet, og det er uklart, hvordan tilordningen er foregået. Stort set alle studierne er blindede, der er redegjort for manglende data 'attrition bias', og der er få studier, hvor der selektivt rapporteres på effektmål. Populationernes baselinekarakteristika er vurderet at være sammenlignelige inden for de enkelte studier. Der anvendes kun

data i analyserne for studiearme, hvor patientener har fået samme behandling igennem hele studieperioden, uden pausering eller overkrydsning til anden behandling. Alle studierne er derfor vurderet at have lav risiko for bias i domænet 'other bias'.

#### *GRADE-vurderinger*

Evidensen er samlet vurderet til at være lav for begge de kritiske effektmål *PASI90* og *alvorlige uønskede hændelser*.

Evidensens kvalitet for de direkte sammenligninger er for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* generelt vurderet til at være moderat, mens evidensens kvalitet for effektmålet *PASI90* generelt er vurderet til at være høj. For effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* er der for næsten alle sammenligninger nedgraderet for upræcist (*imprecision*) estimat. Der er nedgraderet for 'imprecision', hvis konfidensintervallets bredde kan give anledning til forskellige konklusioner. Hvis dette ikke er tilfældet, er det beregnet, hvorvidt studiet møder 'optimal information size', og der er nedgraderet, hvis dette ikke er opfyldt. Der er ikke nedgraderet for 'indirectness', da studierne er udvalgt således, at studiepopulationerne er sammenlignelige med den danske patientpopulation, som efterspurgt i det kliniske spørgsmål.

Sammenligningen mellem dimethylfumarat og placebo er vurderet til at være af lav kvalitet, da der kun er ét studie som evidensgrundlag, og der i dette studie er 'risk of bias'-bekymringer. De direkte sammenligninger, hvor placebo ikke indgår, er af generelt lavere kvalitet, da disse sammenligninger oftest kun beskrives i et enkelt studie.

De indirekte sammenligninger bygger på de direkte sammenligninger, og evidenskvaliteten er derfor generelt moderat. I tilfælde hvor to interventioner har flere fælles komparatorer, er evidensens kvalitet vurderet via den komparator, hvor der foreligger flest studier. Her har komparatoren næsten udelukkende været placebo.

#### 6.1.4 Fra evidens til anbefaling

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på seks effektmål: *PASI90*, alvorlige uønskede hændelser, *PASI75*, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt samt livskvalitet.

##### *Anvend:*

Fagudvalget vurderer, at brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener og bør anvendes som 2. linjebehandling. 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 guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab er desuden forbundet med høj livskvalitet hos patienterne.

##### *Overvej:*

Certolizumab pegol 200 mg, infliximab, tildrakizumab og ustekinumab vurderes at være ligestillede alternativer som 3. linjebehandling, da disse lægemidler generelt er forbundet med lidt lavere klinisk effekt og livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at livskvalitet primært er vurderet ved en kort opfølgningstid, da langtidsdata er meget sparsomt. Vurderingen af livskvalitet tilgodeser derfor ikke de lægemidler, som er længere tid om at virke, og hvor langtidsdata ikke foreligger. Certolizumab pegol 200 mg, tildrakizumab og

ustekinumab har sammenlignelig sikkerhed som 2. linjebehandlingsalternativerne, målt ved alvorlige uønskede hændelser. Den kliniske effekt af infliximab, målt ved PASI90 og PASI75, er meget høj ved kort opfølgningstid, men effekten er forbundet med stor statistisk usikkerhed. Samtidig ses en lavere klinisk effekt af infliximab ved lang opfølgningstid. Derudover gives infliximab intravenøst, og behandling med infliximab er forbundet med en høj andel af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, herunder akutte infusionsreaktioner. Fagudvalget vægter sikkerhed højt, og certolizumab pegol 200 mg, infliximab, tildrakizumab og ustekinumab vurderes derfor at være ligestillede alternativer til 3. linjebehandling.

*Anvend ikke rutinemæssigt:*

Fagudvalget vurderer, at apremilast, certolizumab pegol 400 mg, dimethylfumarat samt etanercept 50 og 100 mg er ligestillede alternativer, men lægemidlerne bør ikke anvendes rutinemæssigt. Disse lægemidler er generelt forbundet med lav klinisk effekt og lavere livskvalitet. Apremilast og dimethylfumarat er desuden forbundet med gastrointestinale bivirkninger såsom diarré. Apremilast er derudover forbundet med depression. Samlet bevirker dette, at fagudvalget ikke anser apremilast, certolizumab pegol 400 mg og dimethylfumarat som ligestillede behandlingsalternativer til 2. og 3. linjebehandlinger. 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, f.eks. kontraindikationer, ikke bør behandles med de øvrige behandlinger.

Evidensens kvalitet er vurderet til at være lav.

Analyse af ressourceforbrug for ligestillede lægemidler i 2. behandlingslinje vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgro og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag. Der vil ikke blive taget stilling til ressourceforbrug ved efterfølgende behandlingslinjer.

## 6.2 Klinisk spørgsmål 2

### 6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Studie og populationskarakteristik af de inkluderede studier fremgår samlet af bilag 3. Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 er der i alt identificeret 33 studier. Der er inkluderet studier for interventionerne, apremilast, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab og certolizumab pegol. Studierne er de samme, som anvendes i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1. Studierne er publiceret fra 2001-2019 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindende studier, som primært er fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den danske patientpopulation. Alle patienter havde moderat til svær plaque psoriasis, defineret ved BSA  $\geq 10$  og/eller PASI  $\geq 10$  og/eller DLQI  $\geq 10$ . Patienterne var gennemsnitligt mellem 42 år og 51 år gamle og havde en gennemsnitlig PASI-score ved baseline på mellem 15,9 og 23,9. Den gennemsnitlige sygdomsvarighed i studierne var mellem 15,2 år og 23 år. Andelen af kauasiere i studierne var mellem 67,2 % og 100 %.



## 6.2.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

### PASI90 (kritisk)

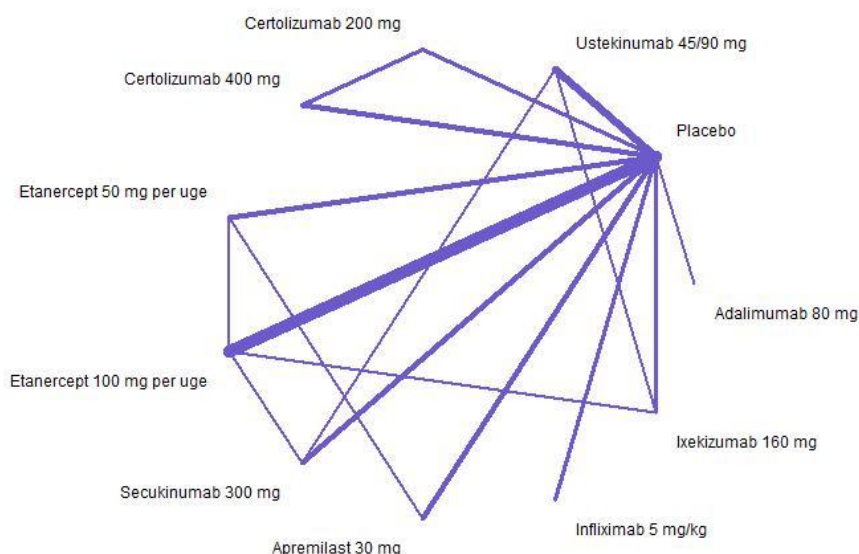
PASI90 er et kritisk mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI værdi med 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90.

Effektmålet PASI90 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved uge 10-16 og med Buchers indirekte justerede sammenligning ved uge 52. Netværket af data ved uge 10-16 er illustreret i figur 8.

Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo ved 10-16 uger er præsenteret i tabel 26, og de enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.A. Resultaterne for den indirekte sammenligning ved 52 uger er angivet i tabel 27.

For PASI90 er der i tabel 28 yderligere angivet langtidsdata, som ikke kan indgå i netværksmetaanalysen, da der i studierne ikke findes en relevant komparator til disse interventionsarme.

**Figur 8:** Netværksgraf for PASI90 uge 10-16



**Tabel 26.** Resultater for PASI90 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Ixekizumab	52,27 (36,68; 77,42)	0,91
Infliximab	61,59 (22,55; 248,90)	0,91
Secukinumab	41,10 (28,16; 62,18)	0,79
Certolizumab pegol 400 mg	26,69 (10,98; 80,69)	0,64
Ustekinumab	27,87 (19,42; 38,64)	0,61
Certolizumab pegol 200 mg	24,20 (9,79; 73,72)	0,56
Etanercept 100 mg per uge	16,51 (11,84; 23,22)	0,41

Adalimumab	13,80 (7,07; 26,63)	0,33
Etanercept 50 mg per uge	9,35 (5,75; 15,32)	0,19
Apremilast	8,28 (4,64; 16,05)	0,15
Placebo	-	0,00

Apremilast, etanercept 50 mg, adalimumab og etanercept 100 mg rangerer som de dårligste alternativer, baseret på niveauforskelse i SUCRA-værdierne mellem etanercept 100 mg og certolizumab pegol 200 mg. Ligeledes baseret på SUCRA-værdierne placerer certolizumab pegol 400 mg, ustekinumab og certolizumab pegol 200 mg sig i midten, da der er niveauforskelse mellem certolizumab pegol 400 mg og secukinumab. Ixekizumab, infliximab og secukinumab placerer sig dermed øverst, og disse lægemidler betragtes som de bedste alternativer, hvad angår andelen af patienter, som opnår PASI90 ved uge 10-16.

**Tabel 27.** Resultater for PASI90 ved uge 52. Analysen er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning. Statistisk signifikante resultater er markeret med fed skrift.

Interventioner	Secukinumab	Ustekinumab	Ixekizumab
Secukinumab	-	<b>1,24 (1,11; 1,37)</b>	0,95 (0,79; 1,15)
Ustekinumab	<b>0,81 (0,73; 0,90)</b>	-	<b>0,77 (0,66; 0,90)</b>
Ixekizumab	1,05 (0,87; 1,27)	<b>1,30 (1,11; 1,52)</b>	-

Der er statistisk signifikant forskel mellem ustekinumab og de øvrige interventioner vedr. andelen af patienter, som opnår PASI90 ved uge 52, hvorved ustekinumab rangeres lavest og dermed betragtes som dårligste behandlingsalternativ. Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem secukinumab og ixekizumab, og disse to lægemidler skiller sig dermed ud som bedste alternativer, hvad angår andelen af patienter, som opnår PASI90 ved 52 uger.

I litteratursøgningen er desuden identificeret studier med langtidsdata (minimum 48 uger) for PASI90. Disse studier har dog ikke benyttet en relevant komparator ved denne tidshorisont og kan derfor ikke indgå i netværksmetaanalysen. Langtidsdata for studiearme med relevante interventioner er anført i nedenstående tabel 28.

**Tabel 28:** Oversigt over PASI90 single-arm langtidsdata (minimum 48 uger) fra de inkluderede studier

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Tidshorisont, uger	n	PASI90, %
UNCOVER-3 [17]	NCT01597245	Ixekizumab	60	385	73
JUNCTURE [18]	NCT01636687	Secukinumab	52	61	64,1
FEATURE [19]	NCT01555125	Secukinumab	52	58	62,1
Reich 2005 [20]	IA	Infliximab	50	281	45
Menter 2007 [21]	IA	Infliximab	52	150	34,3
LIBERATE [22]	NCT01690299	Apremilast	52	74	17,6

For effektmålet PASI90 er der fundet data for uge 48-60 for fire lægemidler. Den højeste andel af patienter, som opnår PASI90 ved denne tidshorisont, er rapporteret for ixekizumab i UNCOVER-3-studiet (73 %) [17]. Herefter følger studier af secukinumab og infliximab. Apremilast er det lægemiddel, hvor den laveste andel af patienter opnår PASI90 ved 48-60 uger, som er rapporteret i LIBERATE-studiet (17,6 %) [22].

### Vurdering af effektmålet PASI90

Fagudvalget vurderer, at interventionerne bør inddeles i tre grupper ift. klinisk effekt, målt ved andelen af patienter, som opnår PASI90 (tabel 29). Denne inddeling er baseret på rangeringen af lægemidlerne ifølge SUCRA-værdierne, de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne samt den narrative fremstilling af langtidsdata. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved PASI90. Ved grupperingen af interventionerne har fagudvalget vægtet langtidsrespons højere end initialrespons, og dette fører til en nedgradering af infliximab. Dette skyldes den lavere effekt ved langtidsrespons (tabel 28) sammenholdt med den store statistiske usikkerhed ved effekten på initialrespons.

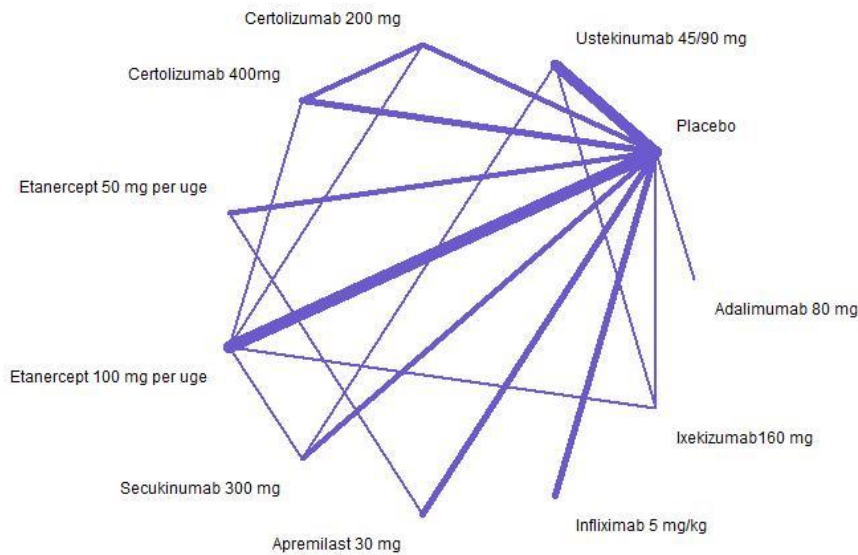
**Tabel 29:** Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI90. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Gruppe	Intervention
1	Ixekizumab
	Secukinumab
2	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Infliximab
	Ustekinumab
3	Adalimumab
	Apremilast
	Etanercept 100 mg per uge
	Etanercept 50 mg per uge

### Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke medfører alvorlige uønskede hændelser, da psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingen derfor kan være langvarig. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser. Data er analyseret i en netværksmetaanalyse. Opfølgningstiden spænder fra 10 uger til 52 uger. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og der ikke er forskel mellem interventionerne på, hvornår de uønskede hændelser indtræffer. Netværket for data er illustreret i figur 9. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 30. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.B.

**Figur 9:** Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser



**Tabel 30.** Resultater for alvorlige uønskede hændelser. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Certolizumab pegol 200 mg	0,58 (0,16; 1,89)	0,79
Etanercept 50 mg per uge	0,67 (0,22; 1,86)	0,73
Ustekinumab	0,89 (0,56; 1,47)	0,63
Etanercept 100 mg per uge	0,88 (0,53; 1,52)	0,63
Apremilast	0,97 (0,48; 2,07)	0,54
Placebo	-	0,52
Adalimumab	1,05 (0,39; 2,76)	0,50
Secukinumab	1,09 (0,57; 2,16)	0,45
Ixekizumab	1,12 (0,61; 2,16)	0,42
Certolizumab pegol 400 mg	1,70 (0,73; 4,11)	0,19
Infliximab	2,09 (0,96; 5,14)	0,10

Baseret på SUCRA-værdierne er certolizumab pegol 400 mg og infliximab forbundet med flest alvorlige uønskede hændelser, og disse lægemidler rangerer som de dårligste alternativer, da der er niveauforskel op til ixekizumab. Generelt ses der dog meget få hændelser for de inkluderede lægemidler, og dette resulterer i meget brede konfidensintervaller for lægemidternes relative risiko mod placebo. Effekterne og dermed rangeringen af lægemidlerne er derfor forbundet med stor usikkerhed.

#### Vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdier, vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk sikkerhed vurderet ved alvorlige uønskede hændelser. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 31.

**Tabel 31:** Gruppering af lægemidler vurderet ved alvorlige uønskede hændelser. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Apremilast
	Certolizumab pegol 200 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Etanercept 50 mg per uge
	Ixekizumab
	Secukinumab
	Ustekinumab
2	Certolizumab pegol 400 mg
	Infliximab

### PASI75 (vigtig)

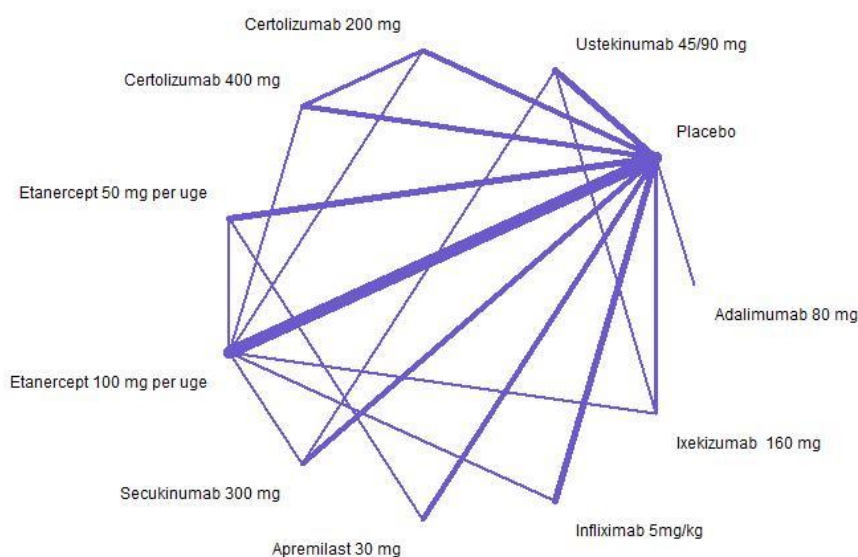
PASI75 er et vigtigt mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. Ved utilstrækkelig effekt, defineret som < 75 %-bedring vurderet ud fra PASI, vurderes det, om patienten bør overveje at skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI75.

Effektmålet PASI75 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved uge 10-16, og ved uge 52 er data analyseret ved Buchers indirekte justerede sammenligning. I netværket for uge 10-16 er der sammenlignet med placebo, da dette er nødvendigt for at danne netværket. Netværket for data uge 10-16 er illustreret i figur 10.

Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo ved uge 10-16 er præsenteret i tabel 32, mens de enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.C. Resultaterne for den indirekte sammenligning ved uge 48 -52 uger fremgår af tabel 33.

For PASI75 er der i tabel 34 yderligere angivet langtidsdata, som ikke kan indgå i netværksmetaanalysen, da der i studierne ikke findes en relevant komparator til disse interventionsarme.

**Figur 10:** Netværksgraf for PASI75 uge 10-16



**Tabel 32.** Resultater for PASI75 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

<b>Intervention</b>	<b>RR mod placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Infliximab	19,45 (14,00; 28,04)	0,95
Ixekizumab	17,97 (15,67; 20,86)	0,93
Secukinumab	16,28 (14,19; 18,97)	0,82
Ustekinumab	14,34 (12,52; 16,66)	0,70
Certolizumab pegol 400 mg	11,30 (9,40; 13,67)	0,58
Certolizumab pegol 200 mg	10,50 (8,75; 12,71)	0,47
Etanercept 100 mg per uge	9,53 (8,34; 11,01)	0,37
Adalimumab	9,06 (6,73; 12,72)	0,37
Etanercept 50 mg per uge	6,82 (5,60; 8,30)	0,20
Apremilast	5,58 (4,29; 7,30)	0,11
Placebo	-	0,00

Baseret på SUCRA-værdierne rangeres apremilast og etanercept 50 mg som dårligste alternativer, hvad angår klinisk effekt målt ved andel patienter, som opnår PASI75. Der er statistisk signifikant forskel mellem ustekinumab og secukinumab, hvilket placerer ustekinumab, certolizumab pegol 400 og 200 mg, etanercept 100 mg og adalimumab i midten. Infliximab, ixekizumab og secukinumab er dermed de bedste alternativer, hvad angår klinisk effekt målt ved PASI75 ved uge 10-16.

**Tabel 33.** Resultater for PASI75 ved uge 52. Analysen er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning. Statistisk signifikante resultater er markeret med fed skrift,

<b>Interventioner</b>	<b>Secukinumab</b>	<b>Ustekinumab</b>	<b>Ixekizumab</b>
Secukinumab	-	<b>1,17 (1,10; 1,25)</b>	1,01 (0,92; 1,10)
Ustekinumab	<b>0,85 (0,80; 0,91)</b>	-	<b>0,86 (0,80; 0,91)</b>
Ixekizumab	0,99 (0,91; 1,09)	<b>1,16 (1,10; 1,25)</b>	-

Der er statistisk signifikant forskel mellem ustekinumab og de øvrige interventioner, hvorved ustekinumab rangeres lavest, som dårligste alternativ. Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem secukinumab og ixekizumab, som skiller sig ud som bedste alternativer, hvad angår andelen af patienter, som opnår PASI75 ved 52 uger.

I litteratursøgningen er desuden identificeret studier med langtidsdata (minimum 48 uger) for PASI75. Disse studier har dog ikke benyttet en relevant komparator ved denne tidshorizont og kan derfor ikke indgå i netværksmetaanalysen. Langtidsdata for studiearme med relevante interventioner er anført i nedenstående tabel 34.

**Tabel 34:** Oversigt over PASI75 single-arm langtidsdata (minimum 48 uger) fra de inkluderede studier

<b>Studie og reference</b>	<b>NCT-nummer</b>	<b>Intervention</b>	<b>Tidshorizont, uger</b>	<b>n</b>	<b>PASI75 %</b>
UNCOVER-3 [17]	NCT01597245	Ixekizumab	60	385	83
JUNCTURE [18]	NCT01636687	Secukinumab	52	60	81,4
FEATURE [19]	NCT01555125	Secukinumab	52	58	75,9
Reich 2005 [20]	IA	Infliximab	50	281	61
Menter 2007 [21]	IA	Infliximab	52	150	54,5

LIBERATE [22]	NCT01690299	Apremilast	52	74	47,3
---------------	-------------	------------	----	----	------

IA: Ikke angivet.

Vedr. effektmålet PASI75 er der i alt fundet data for uge 50-60 for fire lægemidler. Andelen af patienter, som opnår PASI75 efter 50-60 uger, ligger på 83-47,3 %. Den største andel af patienter, som opnår PASI75, er rapporteret i UNCOVER-3-studiet af ixekizumab (83 %) [17]. Herefter følger studier af secukinumab og infliximab. I LIBERATE-studiet af apremilast ses den lavest rapporterede andel af patienter, som opnår PASI75 (47,3 %) [22].

### Vurdering af effektmålet PASI75

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdier, de statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne samt den narrative fremstilling af langtidsdata vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i tre grupper ift. PASI75. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved PASI75. Ved grupperingen af interventionerne har fagudvalget vægtet langtidsrespons højere end initialrespons, og dette fører til en nedgradering af infliximab. Dette skyldes den lavere effekt ved langtidsrespons sammenholdt med den statistiske usikkerhed ved effekten på initialrespons. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 35.

**Tabel 35:** Gruppering af lægemidler vurderet ved PASI75. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

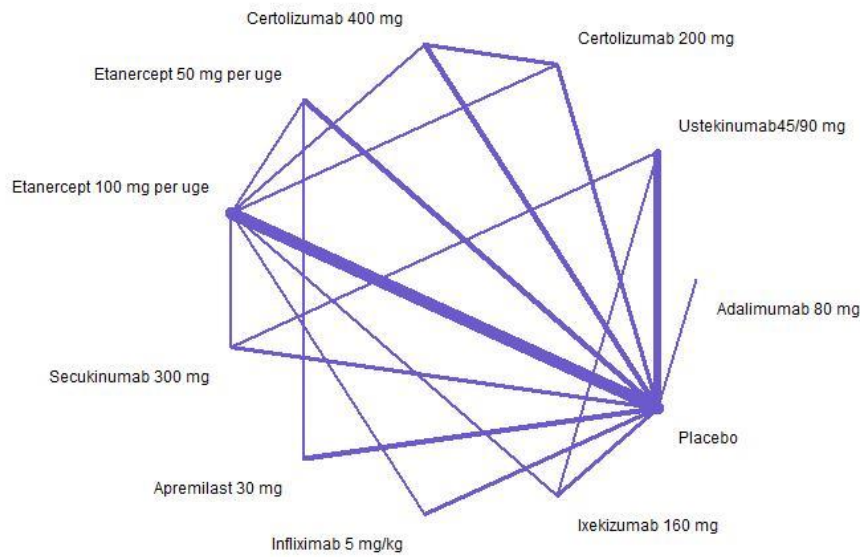
Gruppe	Intervention
1	Ixekizumab
	Secukinumab
2	Adalimumab
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Infliximab
	Ustekinumab
3	Apremilast
	Etanercept 50 mg per uge

### 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. Data er analyseret vha. en netværksmetaanalyse, hvor opfølgningstiden spænder fra 10 til 52 uger. I analysen er det antaget, at behandlingsophør pga. uønskede hændelser forekommer jævnt over tid, og der ikke er forskel mellem interventionerne i forhold til, hvornår behandlingsophøret finder sted.

Netværket for data er illustreret i figur 11. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 36. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.D.

**Figur 11:** Netværksgraf for behandlingsophør pga. uønskede hændelser



**Tabel 36.** Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Analysen er foretaget med fixed effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Ustekinumab	0,66 (0,40; 1,10)	0,79
Etanercept 50 mg per uge	0,65 (0,28; 1,43)	0,77
Certolizumab pegol 400 mg	0,71 (0,24; 1,99)	0,70
Secukinumab	0,78 (0,36; 1,65)	0,67
Adalimumab	0,83 (0,37; 2,01)	0,62
Certolizumab pegol 200 mg	0,86 (0,26; 2,75)	0,59
Placebo	-	0,51
Etanercept 100 mg per uge	1,20 (0,75; 1,92)	0,37
Apremilast	1,49 (0,95; 2,44)	0,23
Infliximab	1,81 (0,89; 4,02)	0,16
Ixekizumab	2,11 (1,14; 4,08)	0,08

Der er generelt brede konfidensintervaller, da der er meget få hændelser i de enkelte studier. Dette øger usikkerheden og mindsker tiltroen til effektestimaterne. Baseret på SUCRA-værdierne rangerer etanercept 100 mg, apremilast, infliximab og ixekizumab som de dårligste alternativer, da der er en niveauforskel op til certolizumab pegol 200 mg. De øvrige alternativer (ustekinumab, etanercept 50 mg, certolizumab pegol 400 mg, secukinumab, adalimumab og certolizumab pegol 200 mg) rangeres øverst med færrest andele af behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

#### Vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdier vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår behandlingsophør pga. uønskede hændelser. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 37.



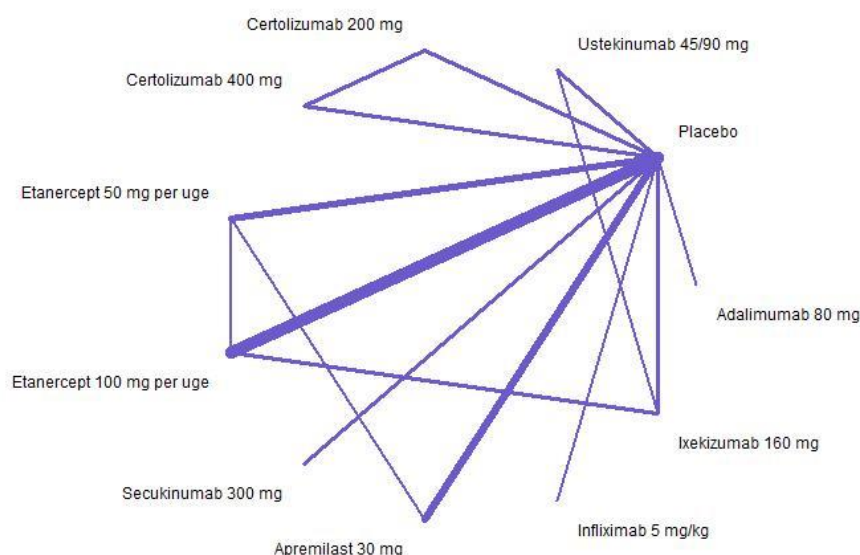
**Tabel 37:** Gruppering af lægemidler vurderet ved behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Gruppe	Intervention
1	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 50 mg per uge
	Secukinumab
	Ustekinumab
2	Apremilast
	Etanercept 100 mg per uge
	Infliximab
	Ixekizumab

### *Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig)*

Behandlingsophør pga. manglende effekt er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at de ikke modtager unødigt behandling med et ineffektivt lægemiddel. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. manglende effekt. Fagudvalget vurderer, at behandlingsophør grundet manglende effekt forekommer hyppigere inden for de første par måneder af nyopstartet behandling, hvorefter forekomsten vil falde. Data for behandlingsophør grundet manglende effekt er derfor analyseret ved en kort opfølgningstid (uge 10-16) vha. en netværksmetaanalyse samt ved en lang opfølgningstid (uge 52) vha. Buchers indirekte justerede sammenligning.

Netværket for data ved uge 10-16 er illustreret i figur 12. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 38. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.E. Resultaterne for den indirekte sammenligning ved uge 52 fremgår i tabel 39.

**Figur 12:** Netværksgraf for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 10-16.


**Tabel 38.** Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 10-16. Analysen er foretaget med fixed effects.

<b>Intervention</b>	<b>RR mod Placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Infliximab	0,01 (0,00; 0,19)	0,92
Adalimumab	0,05 (0,01; 0,25)	0,81
Ixekizumab	0,14 (0,02; 0,66)	0,59
Ustekinumab	0,16 (0,03; 0,80)	0,55
Certolizumab pegol 200 mg	0,18 (0,00; 2,77)	0,50
Etanercept 50 mg per uge	0,20 (0,04; 0,68)	0,50
Certolizumab pegol 400 mg	0,22 (0,01; 3,09)	0,47
Etanercept 100 mg per uge	0,26 (0,10; 0,66)	0,41
Apremilast	0,29 (0,08; 0,78)	0,38
Secukinumab	0,43 (0,02; 6,26)	0,32
Placebo	-	0,05

Generelt ses der få hændelser for de inkluderede lægemidler, og dette resulterer i meget brede konfidensintervaller for lægemidlernes relative risiko mod placebo. Effekterne og dermed rangeringen af lægemidlerne er derfor forbundet med stor usikkerhed. Der ses ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne, men baseret på SUCRA-værdierne placerer infliximab og adalimumab sig øverst. Disse lægemidler udgør dermed de bedste alternativer, hvad angår behandlingsophør pga. manglende effekt. Der foretages ikke en yderligere opdeling af de øvrige lægemidler (ixekizumab, ustekinumab, certolizumab pegol 200 mg, etanercept 50 mg, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 100 mg, apremilast og secukinumab) som rangerer nederst og derfor udgør de dårligste alternativer, hvad angår behandlingsophør pga. manglende effekt.

Der er i alt fundet data for behandlingsophør pga. manglende effekt ved 52 uger for 3 lægemidler (tabel 39). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne. Ixekizumab, secukinumab og ustekinumab vurderes derfor at være sammenlignelige kliniske alternativer, hvad angår behandlingsophør pga. manglende effekt ved 52 uger.

**Tabel 39.** Resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 52. Analysen er foretaget med Buchers indirekte justerede sammenligning.

<b>Interventioner</b>	<b>Secukinumab</b>	<b>Ustekinumab</b>	<b>Ixekizumab</b>
Secukinumab	-	0,33 (0,01; 8,18)	1,06 (0,00; 250,35)
Ustekinumab	3,03 (0,12; 100,00)	-	3,23 (0,01; 33,33)
Ixekizumab	0,94 (0,00; 220,92)	0,31 (0,03; 166,00)	-

#### *Vurdering af effektmål behandlingsophør pga. manglende effekt*

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdierne for behandlingsopgør pga. manglende effekt ved 10-16 uger, vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i 2 grupper. Data for ixekizumab, secukinumab og ustekinumab ved 52 uger er sammenlignelige med data ved 10-16 uger for de tre lægemidler. Langtidsdata for ixekizumab, secukinumab og ustekinumab påvirker derfor ikke rangeringen af lægemidlerne ift. inddelingen vurderet ved 10-16 uger. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt, målt ved behandlingsophør pga. manglende effekt. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 40.

**Tabel 40:** Gruppering af lægemidler vurderet ved behandlingsophør pga. manglende effekt. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Infliximab
2	Apremilast
	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Dimethylfumarat
	Etanercept 50 mg per uge
	Etanercept 100 mg per uge
	Ixekizumab
	Secukinumab
	Ustekinumab

### *Livskvalitet (vigtig)*

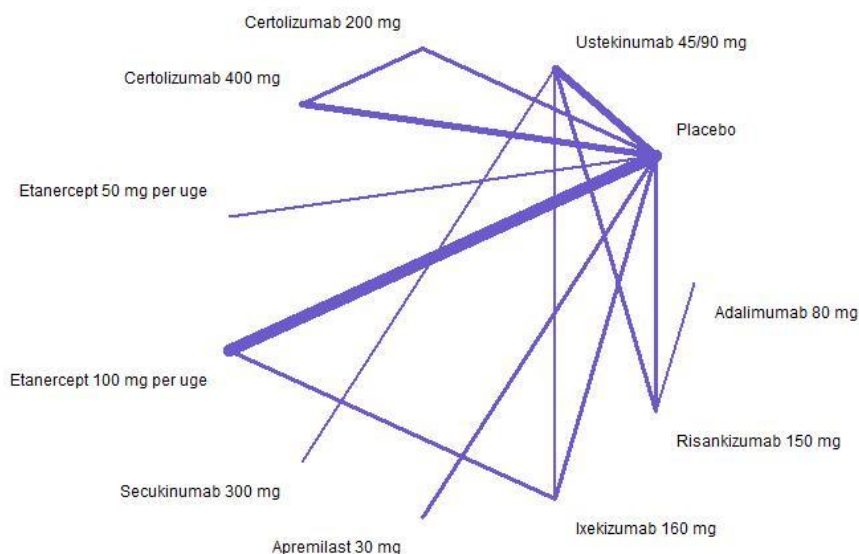
Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da psoriasis er en kronisk sygdom, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet. Effektmålet er opgjort dels som andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 samt som andelen af patienter, som opnår en ændring fra baseline på DLQI-skalaen.

Effektmålet livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier. Risankizumab er udelukkende medtaget for at gøre det muligt at danne et netværk med adalimumab, da risankizumab ikke har indikation til psoriasis med ledgener. Pga. mangelfulde data er det ikke muligt at udføre en netværksmetaanalyse af data for uge 52. Vurderingen af data ved denne tidshorisont er derfor udelukkende baseret på et sammenlignende studie. Endelig er effektmålet DLQI målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen ved uge 10-16 analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier. For dette effektmål er der ikke identificeret data for uge 52.

### DLQI 0-1 uge 10-16:

Netværket for data er illustreret i figur 13. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 41. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.F.

**Figur 13:** Netværksgraf for DLQI 0-1 uge 10-16



**Tabel 41.** Resultater for livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Risankizumab	15,51 (10,56; 24,00)	0,96
Secukinumab	13,05 (8,07; 22,39)	0,85
Ixekizumab	11,37 (8,19; 15,52)	0,75
Adalimumab	11,46 (6,58; 21,07)	0,74
Ustekinumab	10,42 (7,80; 14,56)	0,66
Etanercept 100 mg per uge	6,36 (4,55; 8,61)	0,41
Certolizumab pegol 400 mg	5,93 (3,46; 11,02)	0,40
Certolizumab pegol 200 mg	5,89 (3,28; 11,47)	0,39
Apremilast	3,75 (2,40; 5,93)	0,21
Etanercept 50 mg per uge	1,99 (0,90; 5,21)	0,11
Placebo	-	0,00

Baseret på SUCRA-værdierne er apremilast og etanercept 50 mg forbundet med de laveste andele af patienter, som opnår DLQI 0-1 ved uge 10-16, og disse lægemidler udgør dermed de dårligste alternativer. Etanercept 100 mg samt certolizumab pegol 400 og 200 mg placerer sig i midten, mens secukinumab, ixekizumab, adalimumab og ustekinumab rangerer øverst og dermed udgør de bedste alternativer, hvad angår andel af patienter, som opnår DLQI 0-1 ved uge 10-16.

#### DLQI 0-1 uge 52:

Der er udelukkende identificeret ét studie, som rapporterer data på DLQI 0-1 ved 52 uger. CLEAR-studiet rapporterer, at en øget andel af patienter i behandling med secukinumab ( $241/337 = 71,5\%$ ) opnår DLQI 0-1 efter 52 uger sammenlignet med patienter i behandling med ustekinumab ( $201/339 = 59,3\%$ ) [23]. Dette giver en RR på 1,21 [1,08; 1,35] til fordel for secukinumab.

### Vurdering af effektmålet livskvalitet, målt ved DLQI 0-1

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdierne vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i tre grupper ift. livskvalitet, målt ved DLQI 0-1. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår livskvalitet, målt ved DLQI 0-1. Der er ikke identificeret data for infliximab, som derved ikke indgår i vurderingen af dette effektmål. En oversigt over de tre grupper kan ses i tabel 42.

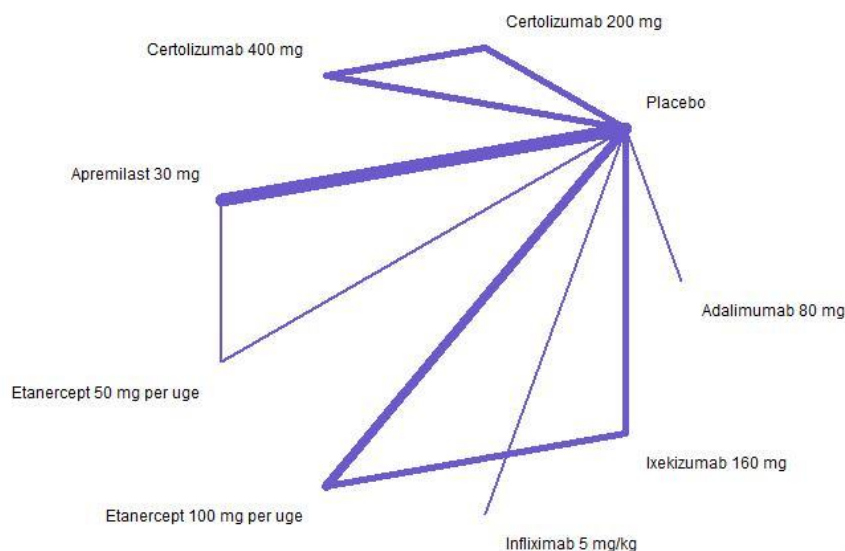
**Tabel 42:** Gruppering af lægemidler vurderet ved livskvalitet, målt ved DLQI 0-1. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Gruppe	Intervention
1	Ixekizumab
	Secukinumab
	Adalimumab
2	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Ustekinumab
3	Etanercept 50 mg per uge
	Apremilast

Ændring fra baseline på DLQI-skalaen uge 10-16:

Netværket for data er illustreret i figur 14. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i tabel 43. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel 5.G.

**Figur 14:** Netværksgraf for ændring fra baseline på DLQI-skalaen uge 10-16



**Tabel 43.** Resultater for livskvalitet målt ved en ændring fra baseline på DLQI-skalaen ved uge 10-16. Analysen er foretaget med random effects.

<b>Intervention</b>	<b>Gennemsnitlig ændring overfor placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Ixekizumab	-8,48 (-9,35; -7,65)	0,95
Infliximab	-7,66 (-10,03; -5,19)	0,82
Certolizumab pegol 200 mg	-6,93 (-8,80; -5,12)	0,72
Certolizumab pegol 400 mg	-6,73 (-8,49; -4,91)	0,67
Etanercept 100 mg per uge	-6,12 (-6,92; -5,35)	0,56
Adalimumab	-3,77 (-7,13; -0,39)	0,28
Etanercept 50 mg per uge	-3,72 (-5,64; -1,76)	0,26
Apremilast	-3,70 (-4,49; -2,89)	0,25
Placebo	-	0,00

Etanercept 50 mg, apremilast og adalimumab er forbundet med de laveste ændringer i DLQI ved uge 10-16. Den gennemsnitlige forskel i DLQI sammenlignet med placebo er for disse lægemidler under 4, som var defineret som den mindste klinisk relevante forskel. Etanercept 50 mg, apremilast og adalimumab udgør derfor de dårligste alternativer. Dette understøttes af SUCRA-værdierne, hvor der ses en niveauforskel mellem etanercept 100 mg og adalimumab. Ixekizumab, infliximab, certolizumab pegol 200 mg, certolizumab pegol 400 mg og etanercept 100 mg rangerer øverst og har alle en gennemsnitlig forskel i DLQI på over 4 sammenlignet med placebo. Disse lægemidler udgør dermed de bedste alternativer, hvad angår livskvalitet målt som ændring fra baseline på DLQI-skalaen.

#### *Vurdering af effektmålet livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen*

Baseret på den gennemsnitlige forskel i DLQI sammenlignet med den mindste klinisk relevante forskel vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne bør inddeles i to grupper ift. livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Dette understøttes af rangeringen ifølge SUCRA-værdierne. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Der er ikke fundet data vedr. ændring på DLQI-skalaen for ustekinumab og secukinumab, og disse lægemidler kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over de to grupper kan ses i tabel 44.

**Tabel 44:** Gruppering af lægemidler vurderet ved livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på DLQI-skalaen. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Intervention</b>
1	Certolizumab pegol 200 mg
	Certolizumab pegol 400 mg
	Etanercept 100 mg per uge
	Infliximab
	Ixekizumab
2	Adalimumab
	Apremilast
	Etanercept 50 mg per uge

### Vurdering af effektmålet ACR50

ACR50 er et mål for reduktion af ledsmerter og måles som forbedring i både ømme og hævede led.

Der er ikke identificeret data for ACR50 ud fra den fundne litteratur. Fagudvalget har derfor ikke kunnet vurdere dette effektmål.

### 6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er overordnet vurderet til at være lav.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimaterne ud fra fem domæner (risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed, andre overvejelser), som gennemgås nedenfor. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne fremgår af bilag 6. Risiko for bias-profiler kan ses i bilag 6.

#### Risiko for bias

Cochranes 'risk of bias tool' anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 6. Ved en vurdering på uklar risiko for bias for  $\leq 1$  domæne er den samlede risiko for bias vurderet at være lav. Ved uklar risiko for bias på  $\leq 3$  domæner er den samlede risiko for bias vurderet til at være moderat. Høj risiko for bias er vurderet ved  $> 3$  domæner, hvor risiko for bias er uklar, eller hvis mindst et domæne har høj risiko for bias.

Overordnet er risiko for bias lav til moderat for de inkluderede studier. I 4 studier er der vurderet at være høj risiko for bias pga. manglende blinding eller manglende redegørelse for data 'attrition bias'. I studierne hvor risiko for bias er vurderet lav eller moderat er randomisering generelt set mangelfuldt beskrevet, og det er uklart, hvordan tilordningen er foregået. Stort set alle studierne er blindede, der er redegjort for manglende data 'attrition bias', og der er få studier, hvor der selektivt rapporteres på effektmål. Baselinekarakteristika er vurderet at være sammenlignelig inden for de enkelte studier. Der anvendes kun data i analyserne for studiearme, hvor patienterne har fået samme behandling igennem hele studieperioden, uden pausering eller overkrydsning til anden behandling. Alle studierne er derfor vurderet at have lav risiko for bias i domænet 'other bias'.

#### GRADE vurderinger

Kvaliteten af evidens er samlet vurderet at være lav for begge de kritiske effektmål *PASI90* og *alvorlige uønskede hændelser*.

Evidensens kvalitet for de direkte sammenligninger mellem intervention og placebo er generelt moderat/høj. For direkte sammenligninger mellem interventioner er kvaliteten moderat/lav. Dette skyldes, at i næsten alle disse tilfælde er evidensgrundlaget udgjort af et enkelt studie. Der er ikke nedgraderet for 'indirectness', da studierne er udvalgt således, at studiepopulationerne er sammenlignelige med den danske patientpopulation, som er efterspurgt i det kliniske spørgsmål.

De indirekte sammenligninger bygger på de direkte sammenligninger. Af denne grund er evidensens kvalitet generelt moderat/høj for effektmålet *PASI90* og moderat/lav for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*. Hvor kvaliteten er høj for *PASI90*, skyldes dette, at der ikke er nedgraderet for upræcist estimat. I tilfælde, hvor to interventioner har mere end én fælles komparator, er evidensens kvalitet vurderet ud fra den indirekte sammenligning, hvor der er mest evidens.

#### 6.2.4 Fra evidens til anbefaling

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på seks effektmål: *PASI90, alvorlige uønskede hændelser, PASI75, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt og livskvalitet*. Da der ikke er identificeret data, som kan belyse effektmålet *ACR50*, der angiver en forbedring i ledgener, har fagudvalget kun vurderet lægemidlerne med indikation til psoriasisartrit ud fra de øvrige effektmål, der alene relaterer sig til psoriasis.

##### *Anvend:*

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab og secukinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener og bør anvendes som 2. linjebehandling. Dette beror på, at ixekizumab og secukinumab meget effektivt reducerer sværhedsgraden af psoriasis, både ved kort og lang opfølgningstid. Samtidig er ixekizumab og secukinumab forbundet med få alvorlige uønskede hændelser og høj livskvalitet hos patienterne.

##### *Overvej:*

Certolizumab pegol 200 mg, infliximab og ustekinumab vurderes at være ligestillede alternativer som 3. linjebehandling, da disse lægemidler generelt har lidt lavere klinisk effekt og livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at livskvalitet primært er vurderet ved en kort opfølgningstid, da langtidsdata er meget sparsomt. Vurderingen af livskvalitet tilgodeser derfor ikke lægemidler, som er længere tid om at virke, og hvor langtidsdata ikke foreligger. Certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab er forbundet med få alvorlige uønskede hændelser, men grundet lavere effekt målt ved PASI90 og PASI75 vurderes disse ikke at være ligestillede alternativer til ixekizumab og secukinumab. Den kliniske effekt af infliximab er meget høj ved kort opfølgningstid, men effekten er forbundet med stor statistisk usikkerhed. Samtidig ses en lavere klinisk effekt af infliximab ved lang opfølgningstid. Behandling med infliximab er desuden forbundet med flere alvorlige uønskede hændelser, herunder akutte infusionsreaktioner, sammenlignet med certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab, og flere patienter ophører behandling med infliximab grundet uønskede hændelser. Modsat er der flere patienter, som ophører behandling med certolizumab pegol 200 mg og ustekinumab pga. manglende effekt sammenlignet med infliximab. Fagudvalget vægter sikkerhed højt, og certolizumab pegol 200 mg, infliximab og ustekinumab vurderes derfor at være ligestillede alternativer til 3. linjebehandling.

##### *Anvend ikke rutinemæssigt:*

Fagudvalget vurderer, at apremilast, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 50 mg og etanercept 100 mg er ligestillede alternativer, men lægemidlerne bør ikke anvendes rutinemæssigt. Ved kort opfølgningstid ses generelt lav klinisk effekt, særligt for apremilast og for etanercept 50 mg og 100 mg. Certolizumab pegol 400 mg har ved kort opfølgningstid lidt bedre klinisk effekt end apremilast og etanercept 50 og 100 mg, men der er ikke identificeret data for langtidseffekt, som kan understøtte korttidseffekten. Desuden er certolizumab 400 mg forbundet med en stor andel af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser. Apremilast er desuden forbundet med gastrointestinale bivirkninger såsom diarre samt depression. Dette bevirker samlet set, at fagudvalget ikke anser apremilast, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 50 mg og etanercept 100 mg som ligestillede behandlingsalternativer til 2. og 3. linjebehandlinger. Fagudvalget vægter sikkerhed højt og vurderer, at certolizumab 400 mg ligestilles med apremilast og etanercept (50 mg og 100 mg) til 4. linjebehandling.



Evidensens kvalitet er vurderet til at være lav.

Analyse af ressourceforbrug for ligestillede lægemidler i 2. behandlingslinje vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag. Der vil ikke blive taget stilling til ressourceforbrug ved efterfølgende behandlingslinjer.

### 6.3 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Der er ikke identificeret litteratur, som beskriver patientværdier og præferencer i de studier, som er udvalgt på baggrund af de kliniske spørgsmål.

Fagudvalget lægger 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 iv. infusioner og derfor er at foretrække
- At behandlingsskift kun bør forekomme, når effekt eller bivirkninger vurderes at kunne forbedres.

Lægemidler som dimethylfumarat og apremilast har generelt flere gastrointestinale bivirkninger som diarre, samt for apremilast - depression [24,25]. Ved behandling med infliximab 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 [26]. Fagudvalget vurderer derfor, at dimethylfumarat, apremilast og infliximab ikke er ligestillede behandlingsalternativer til de øvrige lægemidler i 2. linjebehandling.

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 f.eks. at rejse, kirurgiske indgreb samt bevirker, at der er mindre risiko for, at patienten ikke kan modtage en behandling i tilfælde af anden sygdom eller lignende. Længden på behandlingsinterval vil dog ikke alene påvirke ligestillingsgrundlaget.

### 6.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

#### *Kriterier for igangsætning af behandling*

Kriterier for igangsætning af behandling er beskrevet i afsnit 4.2.1, som tager afsæt i kriterierne beskrevet i DDS' retningslinje for behandling af psoriasis med 2. generations immunmodulerende behandling.

#### *Monitorering af effekt og bivirkninger*

Målet med behandling af svær til moderat psoriasis er minimum at opnå en 90 %-bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI-score ( $\geq$  PASI90). Delta PASI er dog ikke det bedste mål i daglig klinisk praksis, da patienter ikke som i kliniske afprøvninger holder pause inden opstart af ny behandling. Effekten af behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler bør ved start og skift af behandling vurderes efter 12-16 uger. For langtidsbehandling bør effekten ikke vurderes på en procentvis PASI-reduktion men et

krav til et bestemt niveau for absolut PASI, og her vil fremadrettet kræves en absolut PASI på 3-5. Derudover bør effekt og tolerabilitet kontrolleres hver 3. – 6. måned.

For at kunne kvalitetssikre 2. generations immunmodulerende behandling af danske psoriasispatienter er det vigtigt, at patienter, som er i 2. generations immunmodulerende behandling, registreres i den landsdækkende behandlingsdatabase Dermbio ([www.dermbio.dk](http://www.dermbio.dk)). Patienter bør registreres i Dermbio ved start af behandling, efter 3-4 måneder og derefter 1 x årligt samt ved ændring i behandling og ved eventuelle bivirkninger.

Mistænkte bivirkninger skal som i alle andre tilfælde indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen, for eksempel gennem [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

#### *Kriterier for dosisreduktion og seponering*

Behandling af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig og fortsættes, såfremt behandlingen tolereres, og effekten vurderes at være tilfredsstillende. Behandling bør seponeres, hvis sygdomsaktiviteten over en længere periode (sværhedsgraden overstiger det prædefinerede niveau ved 2 konsekutive kontroller over mindst 3 måneder) er utilfredsstillende:

- Ved utilstrækkelig effekt, defineret som absolut PASI > 3-5
- Ved intolerable bivirkninger.

Ved en bedring og PASI > 5 foretages en individuel vurdering.

Der foreligger meget få case-serier om dosisreduktion med blandede data. Som udgangspunkt følges de vejledende doseringer for de enkelte lægemidler som beskrevet i produktresuméerne.

#### *Kriterier for skift af behandling*

Data fra opgørelse over patienter i anti-TNF-behandling og anti-IL12/23 viser, at 20-30 % af patienterne årligt vil have behov for skift fra et 2. generations immunmodulerende lægemiddel på grund af manglende effekt, aftagende effekt eller bivirkninger [27–29].

Skift af behandling bør overvejes ved insufficient effekt som angivet i afsnittet om seponering ovenfor. Fagudvalget bemærker, at der ved skift af behandling kan forekomme kortvarig opblussen, som ikke er direkte relateret til svigt af lægemiddel. I disse tilfælde kan behandlingen modificeres ved at tilføje en konventionel behandling, hvilket vil sige enten methotrexat (kortvarig periode med lavere dosis end standarddosis, da patienterne kan opleve bivirkninger ved standarddosis), kortvarig UVB-behandling eller retinoider. Ved manglende opfyldelse af de langsigtede behandlingsmål i en længere periode (sværhedsgraden overstiger det prædefinerede niveau ved 2 konsekutive kontroller over mindst 3 måneder) anbefales skift til anden 2. generations immunmodulerende behandling. I nogle tilfælde kan dog vælges at fortsætte uændret, hvis det skønnes, at det ikke er realistisk at opnå bedre effekt på anden behandling.

#### *Sekventiel behandling*

Som defineret i protokollen har fagudvalget forholdt sig til evidensen ved sekventiel behandling med psoriasislægemidler, som har samme overordnede virkningsmekanisme, dvs. som enten er: tumor nekrose faktor (TNF)-hæmmere, interleukin-17 (IL17)-hæmmere, interleukin-12/23 (IL12/23)-hæmmere, interleukin-23 (IL23)-hæmmere, phosphodiesterase-4 (PDE4)-hæmmere eller dimethylfumarat (virkningsmekanisme ikke fuldt afklaret). Fagudvalget har set på evidensen for følgende tre patientgrupper:

- Patienter med primært svigt (patienter, der aldrig har haft effekt af lægemidlet).

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

En række studier har undersøgt den kliniske effekt ved sekventiel behandling, og konklusionerne for disse studier er sammenfattet i tabel 45:

**Tabel 45: Oversigt over studier vedr. sekventiel behandling af psoriasis lægemidler med samme overordnede virkningsmekanisme**

Overordnede virkningsmekanisme	Patienter med primært svigt	Patienter med sekundært svigt	Patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger	Patienter uden opgjort årsag til behandlingsophør*
TNF-hæmmere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [30–34]</li> <li>• Patienter med antistoffer mod adalimumab responderer godt, mens patienter uden adalimumab-antistoffer responderer dårligt og forventes at være TNF-nonrespondere [35]</li> <li>• Patienterne responderer godt ved behandling med infliximab, men størstedelen af patienterne har brug for kortere behandlingsintervaller end indiceret for at fastholde den kliniske effekt [36]</li> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt, men adalimumab-dosis er 40 mg/uge og dermed højere end normalt indiceret [37]</li> <li>• Patienter med primært svigt oplever dårligere klinisk effekt ved sekventiel behandling sammenlignet med patienter, der har oplevet sekundært svigt eller er ophørt med tidligere behandling pga. bivirkninger [38]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [30–35,38–40]</li> <li>• Patienterne responderer godt ved behandling med infliximab, men størstedelen af patienterne har brug for kortere behandlingsintervaller end indiceret for at fastholde den kliniske effekt [36]</li> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt, men adalimumab-dosis er 40 mg/uge og dermed højere end normalt indiceret [37]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [32,34,38]</li> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt, men adalimumab-dosis er 40 mg/uge og dermed højere end normalt indiceret [37]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [41–49]</li> <li>• Patienter, som tidligere har oplevet klinisk bedring ved anti-TNF- behandling, oplever generelt god effekt ved sekventiel behandling. Derimod er den kliniske effekt hos patienter, som ikke tidligere har oplevet klinisk bedring ved anti-TNF-behandling, noget mere usikker [50]</li> </ul>
IL17-hæmmere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [51,52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [51,52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienterne oplever god klinisk effekt [53–57]</li> <li>• Patienterne oplever god respons, men PASI-respons er lidt lavere end opgjort i kliniske studier på lægemidlet [58]</li> </ul>
IL12/23-hæmmere	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Patienterne oplever god klinisk effekt [59]
IL23-hæmmere	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier
PD4E-hæmmere	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier
Dimethyl-fumarat	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier	Ingen publicerede studier

\* Patienter kan have oplevet enten primært eller sekundært svigt eller have ophørt med behandling pga. bivirkninger eller efter eget ønske.

Ovenstående fund fra kliniske studier underbygges desuden af registerstudier, der har undersøgt behandlingsslængden, såkaldt *drug survival* af lægemidler brugt ved sekventiel behandling. Sådanne studier er baseret på antagelsen om, at patienterne kun vedbliver i behandling med et lægemiddel, hvis de oplever tilfredsstillende klinisk effekt og få bivirkninger. Behandlingsslængden af et sekventielt lægemiddel kan dermed ses som en indikator for klinisk effekt.

Som et eksempel på sådanne studier kan nævnes studiet af Iskander et al. [27]. I dette studie var 75 % [0,71; 0,79] af patienterne fortsat i behandling med adalimumab 1 år efter skift fra en anden TNF-hæmmer. Selvom andelen af patienter, som fortsatte behandling med adalimumab, faldt med tiden, var 51% [0,46; 0,56] fortsat i behandling efter 3 år. Ligeledes var 46 % [0,36; 0,56] og 33 % [0,33; 0,43] af patienterne fortsat i sekventiel behandling med etanercept efter hhv. 1 og 3 år (tabel 46). Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, som fortsat er i sekventiel behandling efter 1-3 år, ikke adskiller sig nævneværdigt fra frekvensen af patienter, som fortsætter i initial behandling med et 2. generations immunmodulerende lægemiddel.

**Tabel 46:** Andel patienter, som efter behandlingsophør med en TNF-hæmmer, fortsat er i sekventiel behandling med en TNF-hæmmer efter henholdsvis 1, 2 og 3 år [27].

	Adalimumab	Etanercept
Andel ved år 1	0,75 [0,71; 0,79]	0,46 [0,36; 0,56]
Andel ved år 2	0,60 [0,55; 0,64]	0,35 [0,25; 0,45]
Andel ved år 3	0,51 [0,46; 0,56]	0,33 [0,33; 0,43]

Samlet set vurderer fagudvalget, at litteraturen er begrænset, men der er intet i data, som tyder på, at sekventiel behandling ikke er en effektiv og sikker behandlingsmulighed for alle tre undersøgte patientgrupper og for alle overordnede virkningsmekanismer. Fagudvalget noterer, at 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.

Vurderingen er fortrinsvis baseret på de foreliggende data for skift mellem TNF-hæmmere og mellem IL-17-hæmmere, men fagudvalget finder ikke belæg for at antage, at effekten ved sekventiel brug af lægemidler med anden overordnet virkningsmekanisme skulle afvige fra dette.

## 7 Medicinrådets anbefaling

**Tabel 47: Behandlingsalgoritme for patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som opfylder opstartskriterierne (se afsnit 4.2.1).**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til min. 80 % af populationen* (2. linjebehandling)	Brodalumab 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge. Subkutan injektion Guselkumab 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion. Ixekizumab 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion. Risankizumab 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge. Subkutan injektion. Secukinumab 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej <sup>†</sup> (3. linjebehandling)	Certolizumab pegol 400 mg subkutan injektion i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Infliximab 5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion. Tildrakizumab 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt $\geq$ 90 kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt. Subkutan injektion. Ustekinumab Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linjebehandling)	Apremilast Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt. Dimethylfumarat <sup>§</sup> Titreringsforløb til maksimalt 720 mg/dag. Peroralt. Certolizumab pegol 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion. Etanercept 25 mg subkutan injektion 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion. Etanercept 50 mg subkutan injektion 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinrådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne (se afsnit 6.4). Lægemidler, der er anført som 2.

linjebehandling vil derfor være 2. – 6. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 7. – 10. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

<sup>†</sup>Lægemidlerne angivet under 'Overvej' vil i den kommende lægemiddelrekommandation blive rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

<sup>§</sup>Dimethylfumarat er markedsført, men lægemidlet er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler. Dimethylfumarat vil derfor ikke fremgå af lægemiddelrekommandationen.

**Tablet 48: Behandlingsalgoritme til patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener, som opfylder opstartskriterierne (se afsnit 4.2.1).**

Anbefaling	Lægemediel inklusive administration og dosis	
Anvend til 80 % af populationen* (2. linjebehandling)	Ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion.
	Secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej <sup>‡</sup> (3. linjebehandling)	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linjebehandling)	Apremilast	Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.
	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Etanercept	25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept	50 mg 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinrådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne (se afsnit 6.4). Lægemedler, der er anført som 2. linjebehandling vil derfor være 2. – 3. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemedlerne anført som 3. linjebehandling vil være 4. – 6. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

<sup>‡</sup>Lægemedlerne angivet under 'Overvej' vil i den kommende lægemiddelrekommandation blive rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

## 8 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode, identificerer relevante behandlingsforløbsparametre, patientpopulationen og vurderer, om en lægemiddelrekommandation gælder nye og/eller eksisterende patienter.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener. Lægemedlerne er derfor ligestillede som 2. linjebehandling til 80 % af patienterne, som opfylder kriterierne for igangsætning af behandling som angivet i Medicinrådets anbefaling (se afsnit 4.2.1).

Ligeledes er der *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne ixekizumab og secukinumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener. Lægemedlerne er derfor ligestillede som 2. linjebehandling til 80 % af patienterne, som opfylder kriterierne for igangsætning af behandling som angivet i Medicinrådets anbefaling (se afsnit 4.2.1).

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger) for førstelinjebehandlinger
- En gennemsnitlig patient vejer 90 kg.

**Tabel 49: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 18 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med moderat til svær psoriasis uden ledgener og med en kropsvægt på 90 kg.**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenlignende vedligeholdelsesdosis	Sammenligningsgrundlag
brodalumab	210 mg uge 0, 1 og 2	210 mg hver 2. uge	8400 mg
guselkumab	100 mg i uge 0 og 4	100 mg hver 8. uge	1025 mg
ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12	80 mg hver 4. uge	1880 mg
risankizumab	150 mg i uge 0 og 4	150 mg hver 12. uge	1075 mg
secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4	300 mg 1 gang om mdr.	6300 mg

**Tabel 50: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 18 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med moderat til svær psoriasis med ledgener og med en kropsvægt på 90 kg.**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenlignende vedligeholdelsesdosis	Sammenligningsgrundlag
ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12	80 mg hver 4. uge	1880 mg
secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4	300 mg 1 gang om mdr.	6300 mg

Antal prævalente patienter, der gives 2. generations immunmodulerende lægemidler pr. år i Danmark, er knap 3500. Antal nye patienter, der opstartes i behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler pr. år i Danmark, er ca. 3-400.

Ca. 200 patienter pr. år oplever svigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel.

Fagudvalget vurderer, at der hverken er forskel i ressourceforbrug mellem de ligestillede lægemidler til 2. linjebehandling til patienter uden ledgener (brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab) eller til patienter med ledgener (ixekizumab og secukinumab) vurderet ud fra forundersøgelser, kontrolblodprøver, oplæring, kontrolbesøg, medicinudlevering samt injektionsmetode. Der er dog forskel i doseringshyppigheden mellem de ligestillede lægemidler, og på den baggrund udarbejder Amgros et udvidet sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag vil patientens tidsforbrug ved selvadministration være den eneste ressource, der vurderes.

## 9 Referencer

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9583):263–71.
2. Egeberg A, Andersen YMF, Thyssen JP. Prevalence and characteristics of psoriasis in Denmark: findings from the Danish skin cohort. *BMJ Open*. 2019;9(3):e028116.
3. Egeberg A, Skov L, Gislasen GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808–12.
4. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
5. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):983–94.
6. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
7. Rasmussen MK, Enger M, Dahlborn AK, Juvik S, Fagerhed L, Dodge R, et al. The importance of achieving clear or almost clear skin for patients: Results from the nordic countries of the global ”clear about psoriasis” patient survey. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):158–63.
8. Tveit KS, Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Danielsen K, Iversen L, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(2):340–54.
9. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for psoriasis. 2016.
10. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017. 2017.
11. DDS. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019.
12. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
13. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
14. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279–301.
15. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29(7–8):932–44.
16. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17.
17. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345–56.
18. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(5):847–56.
19. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, et al. Secukinumab self-



- administration by prefilled syringe maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: Results of the FEATURE trial. *J Drugs Dermatology*. 2016;15(10):1226–34.
20. 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.
  21. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31.e1-31.e15.
  22. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(3):507–17.
  23. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.
  24. European Medicines Agency (EMA). Dimethylfumarat produktresumé. 2019.
  25. European Medicines Agency (EMA). Apremilast produktresumé. 2019.
  26. European Medicines Agency (EMA). Infliximab produktresumé. 2019.
  27. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):775–84.
  28. Egeberg AD, Ottosen MB, Gniadecki R, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, et al. Safety , efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis \*. 2018;509–19.
  29. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large , disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 2016;1148–58.
  30. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):228–34.
  31. Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, Fernández- RM, Elberdín L, Fonseca E, et al. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. 2015;6634.
  32. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprøgel P, Unnebrink K, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: Subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(9):1012–20.
  33. Sator P, Richter L, Saxinger W, Vasiljevic M, Stingl G. Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics. 2015;27(November 2013):1742–9.
  34. Van Lümig PPM, Lecluse LLA, Driessen RJB, Spuls PI, Boezeman JB, Van De Kerkhof PCM, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: Results in 30 patients with psoriasis

- with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):838–46.
35. Bissonnette R, Maari C, Barber K, Lynde CW, Vender R. Etanercept for patients with psoriasis who did not respond or who lost their response to adalimumab or infliximab. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(8):1576–81.
  36. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):120–5.
  37. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):269–75.
  38. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, MacCarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):257–262.e3.
  39. Bagel J, Tying S, Rice KC, Collier DH, Kricorian G, Chung J, et al. Open-label study of etanercept treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who lost a satisfactory response to adalimumab. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):411–8.
  40. Yamauchi PS, Mau N. Adalimumab treats psoriasis in patients previously treated with etanercept: A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):158–60.
  41. Ayala F, Lambert J, Lembo S. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, open-label trial (TANGO). *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):304–11.
  42. Esposito M, Prignano F, Rongioletti F, Hansel K, Bianchi L, Pescitelli L, et al. Efficacy and safety of adalimumab after failure of other anti-TNF  $\alpha$  agents for plaque-type psoriasis : clinician behavior in real life clinical practice. 2019;6634.
  43. Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, et al. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: Results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatology.* 2013;12(8):874–80.
  44. Martyn-Simmons CL, Green L, Ash G, Groves RW, Smith CH, Barker JNWN. Adalimumab for psoriasis patients who are non-responders to etanercept: Open-label prospective evaluation. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(12):1394–7.
  45. Papp K, Ho V, Teixeira HD, Guerette B, Chen K, Lynde C. Efficacy and safety of adalimumab when added to inadequate therapy for the treatment of psoriasis : results of PRIDE , an open-label , multicentre , phase IIIb study. 2012;1007–13.
  46. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR, et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: Efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(4):671–81.
  47. Talamonti M, Galluzzo M, Bernardini N, Caldarola G, Persechino S, Cantoresi F, et al. Psoriasis Area and Severity Index response in moderate- severe psoriatic patients switched to adalimumab : results from the OPPSA study. 2018;1737–44.
  48. Vender R. An open-label, prospective cohort pilot study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in patients who have not had an adequate response to adalimumab. *J Drugs Dermatology.* 2011;10(4):396–402.

49. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, Heffernan MP, Sofen HL, Ferris LK, et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: Results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):642–50.
50. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216(4):312–6.
51. Bokor-billmann T, Schäkel K. No need to change the drug class : ixekizumab- following secukinumab-therapy in psoriasis. 2019;6634.
52. Georgakopoulos JR, Bmsc MP, Bmsc AI, Frcpc JY. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis: A multicenter retrospective study of interleukin 17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;79(1):155–7.
53. Gasslitter I, Kirsten N, Augustin M, Torz K, Mrowietz U, Eyerich K, et al. Successful intra-class switching among IL-17 antagonists : a multicentre , multinational , retrospective study. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):421–4.
54. Papp K, Blauvelt A, Sullivan J, Tada Y, Polzer P, Mallbris L, et al. Ixekizumab — An Effective and Safe Treatment for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Patients Previously Treated With Other IL-17 Inhibitors : Results From IXORA-P. 2019;
55. Kimmel G, Chima M, Kim HJ, Bares J, Yao CJ, Singer G, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):857–9.
56. Conti A, Peccerillo F, Amerio P, Balato A, Bardazzi F, Bianchi L, et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponder patients with psoriasis: results from a multicentre experience. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1547–8.
57. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Lam K, Yeung J. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(1):e7–8.
58. Sherman S, Cohen E, Amitay-Laish I, Hodak E, Pavlovsky L. IL-17A Inhibitor Switching – Efficacy of Ixekizumab Following Secukinumab Failure. A Single-center Experience. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):769–73.
59. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):114–23.
60. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27–33.
61. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842–7.
62. 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.
63. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: A double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954–60.
64. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the

health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):887–9.

65. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014–22.
66. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CEM, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: Results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192–9.
67. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304–12.
68. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29–35.
69. Van De Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1177–85.
70. Reich K, Segaert S, Van De Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2009;219(3):239–49.
71. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):704–10.
72. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):652–60.
73. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661–8.
74. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9843):738–46.
75. Strand V, Fiorentino D, Hu CC, Day RM, Stevens RM, Papp KA. Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results from a phase IIb randomized, controlled study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):1.
76. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne J-P, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an Anti-Interleukin-17-Receptor Antibody for Psoriasis. 2012;1181–9.
77. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(6):1082–90.
78. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab $\phi$  certolizumab pegol: Results of a phase

- II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180–90.
79. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015;172(2):484–93.
  80. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326–38.
  81. Bachelez H, Van De Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9993):552–61.
  82. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab ( MK-3222 ), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;930–9.
  83. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):273–86.
  84. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1318–28.
  85. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541–51.
  86. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol.* 2017;176(3):615–23.
  87. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–31.
  88. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014–23.
  89. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276–88.
  90. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400–9.
  91. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(3):498–506.
  92. de Vries ACQ, Thio HB, de Kort WJA, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EMGJ, et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with

moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):624–33.

93. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet (London, England).* 2018;392(10148):650–61.
94. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):266-276.e5.
95. Ferris LK, Ott E, Jiang J, Hong HCH, Li S, Han C, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat.* 2019;0(0):1–8.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Diljit Kaur Knudsen Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Trine Høgsberg Afdelingslæge	Region Midtjylland
<i>Dermatologi ikke repræsenteret</i>	Region Nordjylland
Sumangali Chandra Prasad Speciallæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Lone Skov Klinisk professor, overlæge	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Hastrup Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eli Glückstadt Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Andreas H.M. Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projektdeltager indtil 29. januar 2020, herefter projekt- og metodeansvarlig) Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig t.o.m. 29. januar 2020) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	31. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.
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 tiltrakizumab og ustekinumab er rettet i netværksgraferne (figur 1-14), så antal mg fremgår korrekt.



## 12 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

De kliniske spørgsmål er opdelt på patienter med psoriasis, som ikke har ledgener, og patienter, som har ledgener, da denne opdeling er afgørende for valg af behandling.

### 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 og ikke har ledgener?*

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

#### *Population*

Voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har ledgener.

#### *Intervention*

Dimethylfumarat  
Apremilast  
Etanercept  
Infliximab  
Ustekinumab  
Secukinumab  
Ixekizumab  
Guselkumab  
Brodalumab  
Certolizumab pegol  
Tildrakizumab  
Risankizumab

#### *Komparator*

Interventionerne som angivet ovenfor samt placebo, som medtages som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne.

#### *Effektmål*

De præspecificerede effektmål fremgår af tabel 1.A.

### Klinisk spørgsmål 2:

*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 og har ledgener?*

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

*Population*

Voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og har ledgener.

*Intervention*

Apremilast  
 Etanercept  
 Infliximab  
 Ustekinumab  
 Secukinumab  
 Ixekizumab  
 Certolizumab pegol

*Komparator*

Interventionerne som angivet ovenfor samt placebo, som medtages som grundlag for indirekte sammenligning mellem interventionerne.

*Effektmål*

De præspecificerede effektmål fremgår af tabel 1.A.

**Tabel 1.A. Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, kategori, måleenhed, mindste klinisk relevante forskel og justerede mindste klinisk relevante forskel. Rationaler fremgår af protokollen.**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Justerede mindste klinisk relevante forskelle	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
PASI90	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	10 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår respons	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (SAE's)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-points forskel i andelen af patienter, der får SAE's	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
PASI75	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår respons	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	Livskvalitet	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår 0-1	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
			Ændring på 4 point på DLQI-skalaen	2 point på DLQI-skalaen	Reference [60]
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-points forskel i andelen af patienter, der ophører med behandling	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-points forskel i andelen af patienter,	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering

			der ophører med behandling		
ACR50**	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår respons	7,5 %-point	Klinisk faglig vurdering

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid for at muliggøre en vurdering af langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt samt bivirkninger. De mindste klinisk relevante forskelle er dog fastsat med en forventning om, at der for hovedparten af lægemidlerne kun vil være placebokontrollerede data frem til uge 12-16.

\*\* Kun aktuelt for klinisk spørgsmål 2.

## 13 Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier

### 13.1 Søgestreng for de kliniske spørgsmål

#### Database: Embase og Ovid MEDLINE(R)

---

- 1 exp Psoriasis/ (118392)
- 2 psoriasis.ti,ab. (92053)
- 3 1 or 2 (133437)
- 4 Dimethyl Fumarate/ (3739)
- 5 fumaric acid dimethyl ester/ (3176)
- 6 (dimethylfumarate or dimethyl fumarate or "BG 00012" or BG00012 or BG 12 or BG12 or FAG 201 or FAG201 or Skilarence\* or Fumaderm\* or Tecfidera\*).ti,ab. (3341)
- 7 or/4-6 (4586)
- 8 apremilast.nm. (220)
- 9 apremilast/ (1536)
- 10 (apremilast or CC 10004 or CC10004 or Otezla\*).ti,ab. (1433)
- 11 or/8-10 (2041)
- 12 Etanercept/ (34991)
- 13 tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein.ti,ab. (49)
- 14 (etanercept or tumo\*r necrosis factor receptor Fc fusion protein or TNFR-Fc Fusion Protein or "TNR 001" or TNR001 or Embrel\* or Enbrel\* or Benepali\* or Elrezi\* or Lifmior\* or Brenzys\* or Eticovo\*).ti,ab. (20305)
- 15 or/12-14 (38329)
- 16 Infliximab/ (56448)
- 17 (infliximab or "pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or Remicade\* or Inflectra\* or Remsima\* or CT-P13 or Flixabi\* or Ixifi\* or Renflexis\* or Zessly\*).ti,ab. (35097)
- 18 or/16-17 (61299)
- 19 Ustekinumab/ (6436)
- 20 (ustekinumab or CNTO 1275 or CNTO1275 or Stelara\*).ti,ab. (4616)
- 21 or/19-20 (7285)
- 22 secukinumab.nm. (322)
- 23 secukinumab/ (2624)
- 24 (secukinumab or AIN 457 or AIN457 or Cosentyx\*).ti,ab. (2388)
- 25 or/22-24 (3444)
- 26 Ixekizumab.nm. (149)
- 27 ixekizumab/ (1242)
- 28 (ixekizumab or LY 2439821 or LY2439821 or Taltz\*).ti,ab. (1022)
- 29 or/26-28 (1638)
- 30 guselkumab.nm. (55)
- 31 guselkumab/ (409)
- 32 (guselkumab or CNTO 1959 or CNTO1959 or Tremfya\*).ti,ab. (317)
- 33 or/30-32 (543)
- 34 brodalumab.nm. (99)
- 35 brodalumab/ (812)
- 36 (brodalumab or AMG 827 or AMG827 or Kyntheum\* or Siliq\*).ti,ab. (3060)
- 37 or/34-36 (3584)
- 38 Certolizumab Pegol/ (6360)
- 39 (certolizumab or CDP 870 or CDP870 or PHA 738144 or PHA738144 or Cimzia\*).ti,ab. (3924)
- 40 or/38-39 (7520)
- 41 tildrakizumab.nm. (24)

- 42 tildrakizumab/ (250)  
 43 (tildrakizumab or MK 3222 or MK3222 or SCH 900222 or SCH900222 or sunpg1622 or sunpg1623 or Ilumya\* or Ilumetri\*).ti,ab. (203)  
 44 or/41-43 (340)  
 45 BI 655066.nm. (20)  
 46 risankizumab/ (173)  
 47 (risankizumab or "ABBV 066" or ABBV066 or BI 655066 or BI655066 or Skyrizi\*).ti,ab. (132)  
 48 or/45-47 (241)  
 49 7 or 11 or 15 or 18 or 21 or 25 or 29 or 33 or 37 or 40 or 44 or 48 (94408)  
 50 3 and 49 (20018)  
 51 exp animals/ not humans/ (17589475)  
 52 exp animal/ not human/ (9199373)  
 53 (Comment or Editorial or News).pt. (1930119)  
 54 (Abstract Report or Conference Abstract or Letter or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st. (8579372)  
 55 case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/ (4509039)  
 56 or/51-55 (26201466)  
 57 50 not 56 (5934)  
 58 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes\* or metasynthes\* or meta-analys\* or metaanaly\*).ti. (360532)  
 59 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. (124746)  
 60 systematic review.pt. (108831)  
 61 systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/ (497007)  
 62 Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt. (147542)  
 63 (data adj2 extract\*).ab. (122745)  
 64 (hand-search\* or ((manual\* or systematic\*) adj2 search\*)).ab. (90759)  
 65 ("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. (29948)  
 66 or/58-65 (688471)  
 67 57 and 66 (418)  
 68 remove duplicates from 67 (374)  
 69 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti. (2577537)  
 70 crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. (3840830)  
 71 69 or 70 (4144691)  
 72 57 and 71 (1548)  
 73 72 not 67 (1331)  
 74 review.pt. (4984740)  
 75 73 not 74 (910)  
 76 remove duplicates from 75 (737)

**Database: Cochrane Database of Systematic Reviews & CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform**

- #1 psoriasis:ti,ab,kw 6953  
 #2 ("dimethyl fumarate" or "fumaric acid dimethyl ester" or dimethylfumarate or "BG 00012" or BG00012 or "BG 12" or BG12 or "FAG 201" or FAG201 or Fumaderm\* or Tecfidera\* OR Skilarence\*):ti,ab,kw 395  
 #3 (apremilast or CC 10004 or CC10004 or Otezla\*):ti,ab,kw 360

- #4 (etanercept or tumo\*r necrosis factor receptor Fc fusion protein or TNFR-Fc Fusion Protein or "TNR 001" or TNR001 or Embrel\* or Enbrel\* or Benepali\* or Elrezi\* or Lifmior\* or Brenzys\* or Eticovo\*):ti,ab,kw 2098
- #5 (infliximab or "pf 06438179" or "pf 6438179" or pf06438179 or pf6438179 or Remicade\* or Inflectra\* or Remsima\* or CT-P13 or Flixabi\* or Ixifi\* or Renflexis\* or Zessly\*):ti,ab,kw 2389
- #6 (ustekinumab or "CNTO 1275" or CNTO1275 or Stelara\*):ti,ab,kw 581
- #7 (secukinumab or "AIN 457" or AIN457 or Cosentyx\*):ti,ab,kw 688
- #8 (ixekizumab or "LY 2439821" or LY2439821 or Taltz\*):ti,ab,kw 319
- #9 (guselkumab or "CNTO 1959" or CNTO1959 or Tremfya\*):ti,ab,kw 108
- #10 (brodalumab or "AMG 827" or AMG827 or Kyntheum\* or Siliq\*):ti,ab,kw 121
- #11 (certolizumab or "CDP 870" or CDP870 or "PHA 738144" or PHA738144 or Cimzia\*):ti,ab,kw 571
- #12 (tildrakizumab or "MK 3222" or MK3222 or "SCH 900222" or SCH900222 or sunpg1622 or sunpg1623 or Ilumya\* or Ilumetri\*):ti,ab,kw 55
- #13 (risankizumab or "ABBV 066" or ABBV066 or "BI 655066" or BI655066 or Skyrizi\*):ti,ab,kw 75
- #14 {or #2-#13} 6491
- #15 #1 and #14 1828
- #16 ("conference abstract" OR review):pt OR NCT\*:au OR ("clinicaltrials gov" or trialsearch):so 426886
- #17 #15 not #16 in Cochrane Reviews 7
- #18 #15 not #16 in Trials 707

## 13.2 Søggestreng for sekventiel behandling

### Database: Embase og Ovid MEDLINE(R) ALL

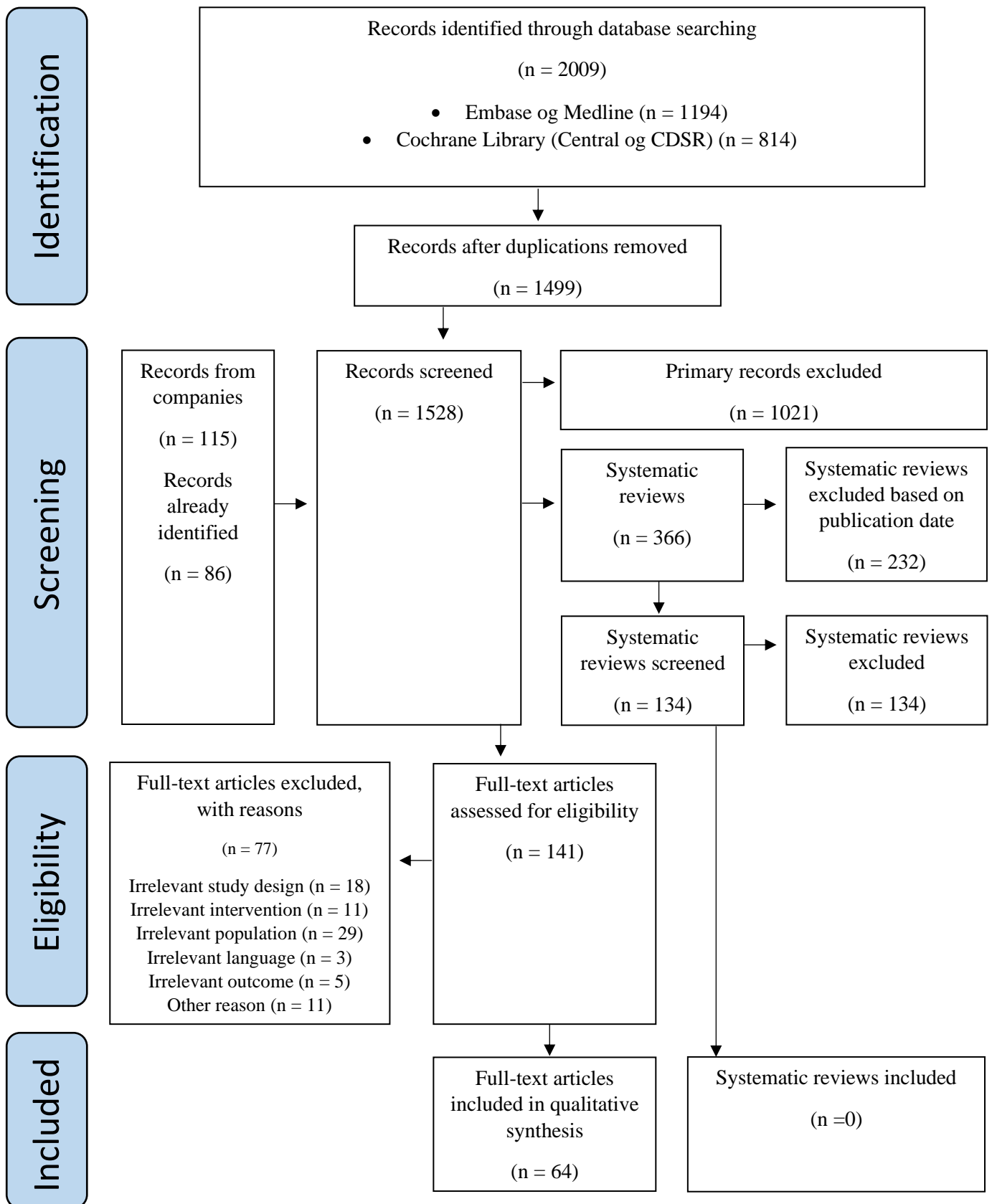
- 
- 1 \*Psoriasis/ (62465)
- 2 psoriasis.ti,ab. (94323)
- 3 1 or 2 (103490)
- 4 Biological Products/ use medall (23038)
- 5 biological product/ use oemezd (47847)
- 6 (biologic or biological? or biologics or biotherapeutic?).ti,ab. (1680384)
- 7 Antibodies, Monoclonal/ use medall (186046)
- 8 monoclonal antibody/ use oemezd (200887)
- 9 monoclonal antibod\*.ti,ab. (404897)
- 10 Tumor Necrosis Factor-alpha/ai (15163)
- 11 tumor necrosis factor inhibitor/ (12717)
- 12 ((TNF? or TNF alpha or TNF alfa or TNF a) adj3 (drug? or agent? or inhibitor? or blocker? or antibod\* or antagonist? or therap? or treatment)).ti,ab. (56638)
- 13 ((anti TNF? or anti TNF alpha or anti TNF alfa or anti TNF a) adj3 (drug? or agent? or inhibitor? or blocker? or antibod\* or antagonist? or therap? or treatment)).ti,ab. (24210)
- 14 (tumo\*r necrosis factor adj3 (drug? or agent? or inhibitor? or blocker? or antibod\* or antagonist? or therap? or treatment)).ti,ab. (26216)
- 15 (anti tumo\*r necrosis factor adj3 (drug? or agent? or inhibitor? or blocker? or antibod\* or antagonist? or therap? or treatment)).ti,ab. (8412)
- 16 TNFi.ti,ab. (3081)
- 17 Adalimumab/ (36379)
- 18 (adalimumab or Humira\* or Amjevita\* or Amgevita\* or Cyltezo\* or Halimatoz\* or Hyrimoz\* or Imraldi\* or Solymbic\* or Trudexa\* or (D2E7 adj1 antibod\*) or abp 501 or abp501).ti,ab. (23389)
- 19 Etanercept/ (35873)
- 20 (etanercept or tumo\*r necrosis factor receptor Fc fusion protein or TNFR-Fc Fusion Protein or "TNR 001" or TNR001 or Embrel\* or Enbrel\* or Benepali\* or Elrezi\* or Lifmior\* or Brenzys\* or Eticovo\*).ti,ab. (20965)
- 21 Infliximab/ (57976)

- 22 (infliximab or "pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or Remicade\* or Inflectra\* or Remsima\* or CT-P13 or Flixabi\* or Ixifi\* or Renflexis\* or Zessly\*).ti,ab. (36282)
- 23 Certolizumab Pegol/ (6672)
- 24 (certolizumab or CDP 870 or CDP870 or PHA 738144 or PHA738144 or Cimzia\*).ti,ab. (4133)
- 25 exp interleukin-23/ai (283)
- 26 interleukin 23 antibody/ (233)
- 27 ((IL23? or IL 23? or interleukin 23? or interleukin23?) adj3 (agent? or antibod\* or antagonist? or inhibitor? or blocker?)).ti,ab. (802)
- 28 ((anti IL23? or anti-IL 23? or anti interleukin23? or anti interleukin 23?) adj3 (agent? or antibod\* or antagonist? or inhibitor? or blocker?)).ti,ab. (226)
- 29 guselkumab.nm. (57)
- 30 guselkumab/ (504)
- 31 (guselkumab or CNTO 1959 or CNTO1959 or Tremfya\*).ti,ab. (408)
- 32 tildrakizumab.nm. (27)
- 33 tildrakizumab/ (310)
- 34 (tildrakizumab or MK 3222 or MK3222 or SCH 900222 or SCH900222 or sunpg1622 or sunpg1623 or Ilumya\* or Ilumetri\*).ti,ab. (260)
- 35 Ustekinumab/ (6970)
- 36 (ustekinumab or CNTO 1275 or CNTO1275 or Stelara\*).ti,ab. (5057)
- 37 BI 655066.nm. (22)
- 38 risankizumab/ (218)
- 39 risankizumab.nm. (3)
- 40 (risankizumab or "ABBV 066" or ABBV066 or BI 655066 or BI655066 or Skyrizi\*).ti,ab. (177)
- 41 exp interleukin-17/ai (640)
- 42 interleukin 17 antibody/ (779)
- 43 ((IL17? or IL 17? or interleukin 17? or interleukin17?) adj4 (agent? or antibod\* or antagonist? or inhibitor? or blocker?)).ti,ab. (4216)
- 44 secukinumab.nm. (350)
- 45 secukinumab/ (2980)
- 46 (secukinumab or AIN 457 or AIN457 or Cosentyx\*).ti,ab. (2723)
- 47 ixekizumab.nm. (158)
- 48 ixekizumab/ (1409)
- 49 (ixekizumab or LY 2439821 or LY2439821 or Taltz\*).ti,ab. (1168)
- 50 brodalumab.nm. (112)
- 51 brodalumab/ (892)
- 52 (brodalumab or AMG 827 or AMG827 or Kyntheum\* or Siliq\*).ti,ab. (3155)
- 53 or/4-52 (2331270)
- 54 3 and 53 (23978)
- 55 (exp animals/ not humans/) use medall (4615588)
- 56 ((exp animals/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd (6298831)
- 57 conference abstract.pt,st. (3568451)
- 58 case reports.pt. (2042950)
- 59 case report/ (4442821)
- 60 practice guideline/ (417267)
- 61 (guideline or comment or letter or note or news or editorial).pt. (4444591)
- 62 or/55-61 (22386220)
- 63 54 not 62 (13294)
- 64 Treatment Failure/ use medall (33656)
- 65 drug treatment failure/ use oomezd (29247)
- 66 drug substitution/ (42689)
- 67 (64 or 65) and 66 (2495)
- 68 66 or 67 (42689)

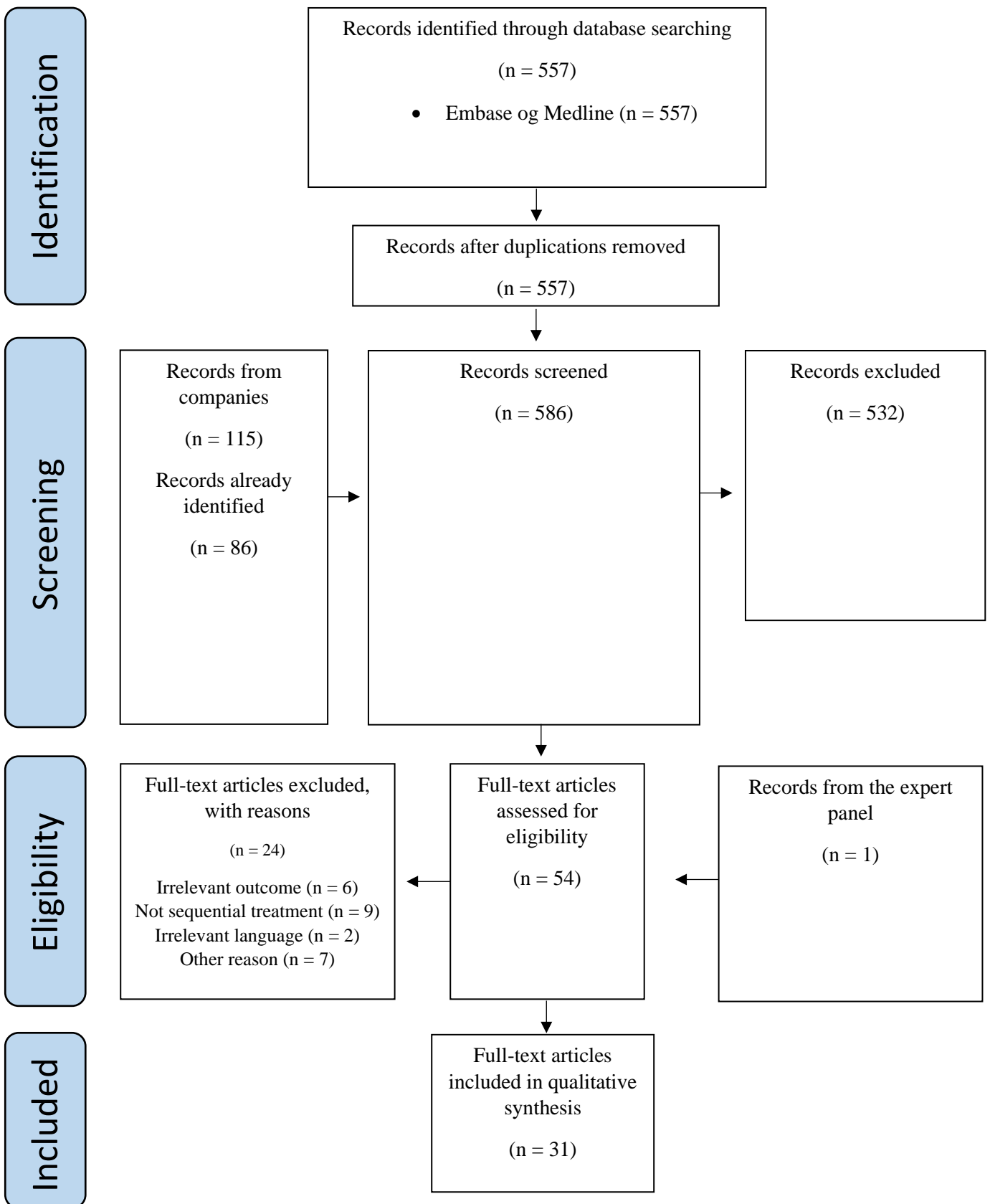
- 69 ((same or similar) adj6 (mechanism or action or moa or class)).ti,ab. (64818)  
70 ((sequencing or sequential) adj4 ("use" or therapy or treatment)).ti,ab. (32852)  
71 or/68-70 (139985)  
72 63 and 71 (282)  
73 (treatment failure? or primary failure or primary inefficacy).ti,ab. (63772)  
74 fail\* on.ti,ab. (14989)  
75 (previously failed or previous failure or prior failure).ti,ab. (5680)  
76 (intolerance or intolerant).ti,ab. (96633)  
77 "not respond\* to".ti,ab. (77675)  
78 (nonresponder? or non-responder?).ti,ab. (69186)  
79 ((suboptimal or unsatisfactory or inadequate) adj response).ti,ab. (11411)  
80 ("not" adj3 adequate response).ti,ab. (331)  
81 inadequate therap\*.ti,ab. (1271)  
82 inadequate treatment.ti,ab. (4195)  
83 (secondary adj2 failure).ti,ab. (12615)  
84 (secondary loss adj2 efficacy).ti,ab. (40)  
85 (lost adj3 response).ti,ab. (2053)  
86 previously received.ti,ab. (11568)  
87 "previously treated with".ti,ab. (20381)  
88 (prior adj3 exposure).ti,ab. (26592)  
89 switch\*.ti,ab. (349593)  
90 (second adj6 discontinuing).ti,ab. (118)  
91 ((second or another or different) adj2 (tnf? or tumo\*r necrosis factor or agent or biologic or inhibitor or interleukin or IL)).ti,ab. (20845)  
92 or/73-91 (758015)  
93 63 and 92 (1302)  
94 ((intolerance or intolerant or treatment failure? or primary failure or primary inefficacy or fail\* on or previously failed or previous failure or nonresponder? or non-responder? or "did not respond to" or "not respond\* to" or ((suboptimal or unsatisfactory or inadequate) adj response) or ("not" adj3 adequate response) or inadequate therap\* or (secondary adj2 failure) or (secondary loss adj2 efficacy) or (lost adj3 response) or previously received or "previously treated with" or (prior adj4 exposure) or switch\* or (second adj6 discontinuing) or second or another or different) adj8 (agent or biological product\* or biologic or biologics or biotherapeutic? or monoclonal antibod\* or inhibitor? or tumo\*r necrosis factor or TNF? or TNFi or adalimumab or Humira\* or Amjevita\* or Amgevita\* or Cyltezo\* or Halimatoz\* or Hyrimoz\* or Imraldi\* or Solymbic\* or Trudexa\* or D2E7 antibod\* or abp 501 or abp501 or etanercept or TNFR-Fc Fusion Protein or "TNR 001" or TNR001 or Embrel\* or Enbrel\* or Benepali\* or Elrezi\* or Lifmior\* or Brenzys\* or Eticovo\* or infliximab or "pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or Remicade\* or Inflectra\* or Remsima\* or CT-P13 or Flixabi\* or Ixifi\* or Renflexis\* or Zessly\* or certolizumab or CDP 870 or CDP870 or PHA 738144 or PHA738144 or Cimzia\* or IL23? or IL 23? or interleukin 23? or interleukin23? or guselkumab or CNTO 1959 or CNTO1959 or Tremfya\* or tildrakizumab or MK 3222 or MK3222 or SCH 900222 or SCH900222 or sunpg1622 or sunpg1623 or Ilumya\* or Ilumetri\* or ustekinumab or CNTO 1275 or CNTO1275 or Stelara\* or BI 655066 or risankizumab or "ABBV 066" or ABBV066 or BI 655066 or BI655066 or Skyrizi\* or interleukin or IL or IL17? or IL 17? or interleukin 17? or interleukin17? or secukinumab or AIN 457 or AIN457 or Cosentyx\* or ixekizumab or LY 2439821 or LY2439821 or Taltz\* or brodalumab or AMG 827 or AMG827 or Kyntheum\* or Siliq\*).ti,ab. (173359)  
95 93 and 94 (759)  
96 72 or 95 (923)  
97 remove duplicates from 96 (557)



### 13.1 PRISMA-flowdiagram for de kliniske spørgsmål



### 13.2 PRISMA-flowdiagram for sekventiel behandling



### 13.3 Inkluderede studier for de kliniske spørgsmål

Nr.	Reference	Inkluderet for klinisk spørgsmål nr. (1 eller 2)
1	Armstrong AW, Reich K, Foley P et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2019 Feb;20(1):155-164. doi: 10.1007/s40257-018-0396-z.	1
2	Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. <i>Lancet.</i> 2015 Aug 8;386(9993):552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9. Epub 2015 Jun 4.	1 og 2
3	Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Feb;172(2):484-93. doi: 10.1111/bjd.13348. Epub 2014 Dec 11.	1 og 2
4	Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. Epub 2017 Jan 2.	1
5	Blauvelt A, Reich K, Tsai TF et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Jan;76(1):60-69.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008. Epub 2016 Sep 20.	1 og 2
6	Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.	1 og 2
7	de Vries AC, Thio HB, de Kort WJ et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Mar;176(3):624-633. doi: 10.1111/bjd.14867. Epub 2017 Feb 2.	1 og 2
8	Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2005 May;152(5):954-60.	1 og 2
9	Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2005 Nov;53(5):887-9.	1 og 2
10	Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Sep;159(3):704-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08727.x. Epub 2008 Jul 9.	1 og 2
11	Ferris LK, Ott E, Jiang J et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2019 Mar 19:1-8. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145. [Epub ahead of print]	1

12	Gordon KB, Colombel JF and Hardin DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Nov 24;375(21):2102. doi: 10.1056/NEJMc1610828.	1 og 2
13	Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. <i>Lancet</i> . 2018 Aug 25;392(10148):650-661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6. Epub 2018 Aug 7.	1 og 2
14	Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. <i>Arch Dermatol</i> . 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632.	1
15	Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2004 Oct;51(4):534-42.	1 og 2
16	Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> . 2011 Sep;165(3):652-60. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10418.x. Epub 2011 Aug 4.	1 og 2
17	Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC et al. Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2016 Oct 1;15(10):1226-1234.	1 og 2
18	Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2018 Aug;79(2):302-314.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.012. Epub 2018 Apr 13.	1 og 2
19	Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Jan 14;362(2):118-28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.	1 og 2
20	Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. <i>Lancet</i> . 2015 Aug 8;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8. Epub 2015 Jun 10.	1 og 2
21	Krueger GG, Langley RG, Finlay AY et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2005 Dec;153(6):1192-9.	1 og 2
22	Lacour JP, Paul C, Jazayeri S et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 May;31(5):847-856. doi: 10.1111/jdv.14073. Epub 2017 Jan 23.	1 og 2
23	Langley RG, Feldman SR, Han C et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2010 Sep;63(3):457-65. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.014. Epub 2010 May 11.	1 og 2
24	Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.	1 og 2
25	Lebwohl M, Papp K, Han C et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX	1 og 2

	1 trial. Br J Dermatol. 2010 Jan;162(1):137-46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09491.x. Epub 2009 Nov 9.	
26	Lebwohl M, Strober B, Menter A et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28. doi: 10.1056/NEJMoa1503824.	1 og 2
27	Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):266-276.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.013. Epub 2018 Apr 14.	1 og 2
28	Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003 Nov 20;349(21):2014-22.	1 og 2
29	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.	1 og 2
30	Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2007 Jan;56(1):31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.	1 og 2
31	Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):615-623. doi: 10.1111/bjd.14947. Epub 2016 Nov 15.	1
32	Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. 2005 Jun;152(6):1304-12.	1 og 2
33	Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.	1 og 2
34	Papp K, Cather JC, Rosoph L et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. Lancet. 2012 Aug 25;380(9843):738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4. Epub 2012 Jun 29.	1 og 2
35	Papp KA, Leonardi C, Menter A et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1181-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017. PMID: 22455412	1
36	Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.	1 og 2
37	Papp K, Thaçi D, Reich K et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2015 Oct;173(4):930-9. doi: 10.1111/bjd.13932. Epub 2015 Oct 15.	1

38	Papp KA, Reich K, Paul C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Dermatol.</i> 2016 Aug;175(2):273-86. doi: 10.1111/bjd.14493. Epub 2016 Jun 23.	1
39	Paul C, Lacour JP, Tedremets L et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2015 Jun;29(6):1082-90. doi: 10.1111/jdv.12751. Epub 2014 Sep 22.	1 og 2
40	Paul C, Cather J, Gooderham M et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Dec;173(6):1387-99. doi: 10.1111/bjd.14164. Epub 2015 Nov 7.	1 og 2
41	Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019 Jan;80(1):70-79.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.039. Epub 2018 Jun 30.	1 og 2
42	Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. <i>Lancet.</i> 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.	1 og 2
43	Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2006 Jun;154(6):1161-8.	1 og 2
44	Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Dermatology.</i> 2009;219(3):239-49. doi: 10.1159/000237871. Epub 2009 Sep 10.	1 og 2
45	Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. <i>Br J Dermatol.</i> 2012 Jul;167(1):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x. Epub 2012 Jun 11.	1 og 2
46	Reich K, Armstrong AW, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017 Jan 2.	1 og 2
47	Reich K, Pinter A, Lacour JP et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Oct;177(4):1014-1023. doi: 10.1111/bjd.15666. Epub 2017 Jul 19.	1 og 2
48	Reich K, Papp KA, Blauvelt A et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. <i>Lancet.</i> 2017 Jul 15;390(10091):276-288. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5. Epub 2017 Jun 6.	1 og 2
49	Reich K, Gooderham M, Green L et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Mar;31(3):507-517. doi: 10.1111/jdv.14015. Epub 2016 Dec 19.	1 og 2

50	Strand V, Fiorentino D, Hu C et al. Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase IIb randomized, controlled study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2013 May 10;11:82. doi: 10.1186/1477-7525-11-82.	1 og 2
51	Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> . 2011 Sep;165(3):661-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10419.x. Epub 2011 Jul 28.	1 og 2
52	Strober B, Bagel J, Lebwohl M et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2017 Aug 1;16(8):801-808.	1 og 2
53	Thaçi D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2015 Sep;73(3):400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. Epub 2015 Jun 17.	1 og 2
54	Thaçi D, Kimball A, Foley P et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 Mar;31(3):498-506. doi: 10.1111/jdv.13918. Epub 2016 Oct 10.	1 og 2
55	Tyring S, Gottlieb A, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. <i>Lancet</i> . 2006 Jan 7;367(9504):29-35.	1 og 2
56	Tyring S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. <i>Arch Dermatol</i> . 2007 Jun;143(6):719-26.	1 og 2
57	Valenzuela F, Paul C, Mallbris L et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2016 Oct;30(10):1753-1759. doi: 10.1111/jdv.13702. Epub 2016 Jun 7.	1 og 2
58	van de Kerkhof PC, Segært S, Lahfa M et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. <i>Br J Dermatol</i> . 2008 Nov;159(5):1177-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08771.x. Epub 2008 Jul 31.	1 og 2
59	Menter A, Tyring SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2008 Jan;58(1):106-15. Epub 2007 Oct 23.	1 og 2
60	Noe MH, Wan MT, Shin DB et al. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2019 Oct;81(4):923-930. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.080. Epub 2019 Jun 1.	1 og 2
61	Reich K, Gooderham M, Thaçi D et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3. Epub 2019 Jul 4.	1 og 2
62	Revicki DA, Willian MK, Menter A et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2007;18(6):341-50.	1 og 2

63	Revicki D, Willian MK, Saurat JH et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Mar;158(3):549-57. Epub 2007 Nov 28.	1 og 2
64	Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28.	1 og 2

#### 13.4 Ekskluderede studier for de kliniske spørgsmål

	Reference	Årsag til eksklusion
1	Augustin M, Abeysinghe S, Mallya U et al. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2016 Apr;30(4):645-9. doi: 10.1111/jdv.13478. Epub 2015 Dec 10.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
2	Augustin M, Blome C, Paul C et al. Quality of life and patient benefit following transition from methotrexate to ustekinumab in psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Feb;31(2):294-303. doi: 10.1111/jdv.13823. Epub 2016 Aug 12.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
3	Blauvelt A, Reich K, Warren RB et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Sep;177(3):879-881. doi: 10.1111/bjd.15656. Epub 2017 Aug 9.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
4	Edson-Heredia E, Banerjee S, Zhu B et al. A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2016 May;30(5):864-5. doi: 10.1111/jdv.13032. Epub 2015 Mar 13.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
5	Egeberg A. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Nov 24;375(21):2101-2102. doi: 10.1056/NEJMc1610828.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
6	Fitz L, Zhang W, Soderstrom C et al. Association between serum interleukin-17A and clinical response to tofacitinib and etanercept in moderate to severe psoriasis. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2018 Oct;43(7):790-797. doi: 10.1111/ced.13561. Epub 2018 May 10.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
7	Gordon KB, Kimball AB, Chau D et al. Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. <i>Br J Dermatol.</i> 2014 Mar;170(3):705-15. doi: 10.1111/bjd.12636.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
8	Kemény L, Berggren L, Dossenbach M et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with plaque psoriasis across different degrees of disease severity: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2019 Feb;30(1):19-26. doi: 10.1080/09546634.2018.1473551. Epub 2018 Jun 12.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
9	Langley RG, Tsai TF, Flavin S et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2018 Jan;178(1):114-123. doi: 10.1111/bjd.15750. Epub 2017 Oct 10.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
10	Micali G, Wilsmann-Theis D, Mallbris L et al. Etanercept reduces symptoms and severity of psoriasis after cessation of cyclosporine therapy: results of the SCORE study. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2015 Jan;95(1):57-61. doi: 10.2340/00015555-1845.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
11	Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital.	<i>Population ikke relevant</i>



	J Dermatol. 2012 Mar;39(3):265-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01312.x. Epub 2011 Nov 29.	
12	Puig L, Lebwohl M, Bachelez H et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. J Am Acad Dermatol. 2019 Jun 5. pii: S0190-9622(19)30899-0. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.095. [Epub ahead of print]	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
13	Strober B, Zhao Y, Tran MH et al. Psychometric validation of the Psoriasis Symptom Diary using Phase III study data from patients with chronic plaque psoriasis. Int J Dermatol. 2016 Mar;55(3):e147-55. doi: 10.1111/ijd.13117. Epub 2015 Oct 30.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
14	Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J et al. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1215-9. doi: 10.1111/bjd.13065. Epub 2014 Oct 15.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
15	Shikiar R, Heffernan M, Langley RG et al. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. J Dermatolog Treat. 2007;18(1):25-31.	<i>Population ikke relevant</i>
16	Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):136-44. doi: 10.1056/NEJMoa1501646.	<i>Intervention ikke relevant</i>
17	Leonardi C, Matheson R, Zachariae C et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1190-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997.	<i>Intervention ikke relevant</i>
18	Papp KA, Reid C, Foley P et al. Anti-IL-17 receptor antibody AMG 827 leads to rapid clinical response in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase I, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol. 2012 Oct;132(10):2466-2469. doi: 10.1038/jid.2012.163. Epub 2012 May 24.	<i>Intervention ikke relevant</i>
19	Papp KA, Kaufmann R, Thaçi D et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Mar;27(3):e376-83. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04716.x. Epub 2012 Oct 3.	<i>Intervention ikke relevant</i>
20	Sofen H, Smith S, Matheson RT et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):1032-40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.	<i>Intervention ikke relevant</i>
21	Reich K, Gooderham M, Bewley A et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar;32(3):397-402. doi: 10.1111/jdv.14738. Epub 2018 Jan 29.	<i>Intervention ikke relevant</i>
22	Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1024-1032. doi: 10.1111/bjd.15707. Epub 2017 Sep 12.	<i>Intervention ikke relevant</i>
23	Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol. 1994 Jun;30(6):977-81.	<i>Outcome ikke relevant</i>

24	Korman NJ, Sofen H, Fretzin S et al. Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2017 Aug;28(5):384-389. doi: 10.1080/09546634.2016.1255306. Epub 2016 Nov 21.	<i>Outcome ikke relevant</i>
25	Yosipovitch G, Soung J, Weiss J et al. Secukinumab Provides Rapid Relief From Itching and Pain in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Patient Symptom Diary Data from Two Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2019 Jul 1;99(9):820-821. doi: 10.2340/00015555-3195.	<i>Outcome ikke relevant</i>
26	Puig L, Augustin M, Blauvelt A et al. Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2018 Apr;78(4):741-748. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.025. Epub 2017 Oct 21.	<i>Outcome ikke relevant</i>
27	Damjanov N, Karpati S, Kemeny L et al. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA study: analysis in patients from Central and Eastern Europe. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2018 Feb;29(1):8-12. doi: 10.1080/09546634.2017.1329509. Epub 2017 Aug 16.	<i>Population ikke relevant</i>
28	Bagel J, Lynde C, Tyring S et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Jul;67(1):86-92. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.034. Epub 2011 Oct 20.	<i>Population ikke relevant</i>
29	Igarashi A, Kato T, Kato M et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. <i>J Dermatol.</i> 2012 Mar;39(3):242-52. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01347.x. Epub 2011 Sep 29.	<i>Population ikke relevant</i>
30	Nakagawa H, Schenkel B, Kato M et al. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. <i>J Dermatol.</i> 2012 Sep;39(9):761-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01521.x. Epub 2012 Mar 13.	<i>Population ikke relevant</i>
31	Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. <i>J Dermatol.</i> 2017 Aug;44(8):873-884. doi: 10.1111/1346-8138.13829. Epub 2017 Apr 9.	<i>Population ikke relevant</i>
32	Tsai TF, Song M, Shen YK et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2012 Aug;11(8):943-9.	<i>Population ikke relevant</i>
33	Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Jun;75(6):1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963. Epub 2016 Jan 20.	<i>Population ikke relevant</i>
34	Imafuku S, Torisu-Itakura H, Nishikawa A et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1). <i>J Dermatol.</i> 2017 Nov;44(11):1285-1290. doi: 10.1111/1346-8138.13927. Epub 2017 Jun 21.	<i>Population ikke relevant</i>
35	Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2000 Jul 29;356(9227):385-90.	<i>Population ikke relevant</i>
36	Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K et al. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe	<i>Population ikke relevant</i>

	plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. J Dermatol Sci. 2016 Jan;81(1):44-52. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.009. Epub 2015 Oct 24.	
37	Ohtsuki M, Morita A, Abe M et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. J Dermatol. 2014 Dec;41(12):1039-46. doi: 10.1111/1346-8138.12668. Epub 2014 Oct 30.	<i>Population ikke relevant</i>
38	Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dermatol. 2018 Sep;45(9):1053-1062. doi: 10.1111/1346-8138.14504. Epub 2018 Jun 15.	<i>Population ikke relevant</i>
39	Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustalMM phase 2/3 trial. J Dermatol. 2019 Aug;46(8):686-694. doi: 10.1111/1346-8138.14941. Epub 2019 Jun 25.	<i>Population ikke relevant</i>
40	Takahashi N, Noda S, Taniguchi T et al. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ drug-resistant Japanese psoriasis cases. Int J Dermatol. 2015 Oct;54(10):1194-8. doi: 10.1111/ijd.12859. Epub 2015 May 27.	<i>Population ikke relevant</i>
41	Torii H and Nakagawa H. Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Dermatol Sci. 2010 Jul;59(1):40-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.04.014. Epub 2010 May 4.	<i>Population ikke relevant</i>
42	Tsai TF, Ho JC, Song M et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011 Sep;63(3):154-63. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005. Epub 2011 May 20.	<i>Population ikke relevant</i>
43	Valenzuela F, de la Cruz Fernandez C, Galimberti RL et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis: Subgroup analysis of Latin American patients in the phase 3 randomized UNCOVER-3 study. Actas Dermosifiliogr. 2017 Jul - Aug;108(6):550-563. doi: 10.1016/j.ad.2017.02.005. Epub 2017 Mar 23.	<i>Population ikke relevant</i>
44	Wu NL, Hsu CJ, Sun FJ et al. Efficacy and safety of secukinumab in Taiwanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subanalysis from ERASURE phase III study. J Dermatol. 2017 Oct;44(10):1129-1137. doi: 10.1111/1346-8138.13900. Epub 2017 May 11.	<i>Population ikke relevant</i>
45	Yang HZ, Wang K, Jin HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Chin Med J (Engl). 2012 Jun;125(11):1845-51.	<i>Population ikke relevant</i>
46	Zhu X, Zheng M, Song M et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013 Feb;12(2):166-74.	<i>Population ikke relevant</i>
47	Strober B, Bagel J, Lebwohl M et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. J Drugs Dermatol. 2017 Aug 1;16(8):801-808.	<i>Population ikke relevant</i>
48	Reich K, Nestle FO, Wu Y et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. Eur J Dermatol. 2007 Sep-Oct;17(5):381-6. Epub 2007 Aug 2.	<i>Outcome ikke relevant</i>
49	Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study].	<i>Sprog ikke relevant</i>

	[Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneesk. 1990 Dec 8;134(49):2387-91.	
50	Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1990 Feb;22(2 Pt 1):311-2.	<i>Intervention ikke relevant</i>
51	Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human monoclonal interleukin-12/-23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: results from the randomised, double-blind, placebo-controlled phase-III-trials PHOENIX 1 and PHOENIX 2. Akt Dermatol 2009; 35: 29-34	<i>Sprog ikke relevant</i>
52	Zhu X, Zheng M, Song M et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the LOTUS trial and curative effect observation. J Clin Dermatol. September 2014, Vol.43, No 9.	<i>Sprog ikke relevant</i>
53	Bhat RM, Leelavathy B, Aradhya SS et al. Secukinumab efficacy and safety in indian patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Sub-analysis from FIXTURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Indian Dermatol Online J. 2017 Jan-Feb;8(1):16-24. doi: 10.4103/2229-5178.198765.	<i>Population ikke relevant</i>
54	Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.153. Epub 2017 Sep 13.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
55	Burden AD. Etanercept or infliximab for psoriasis? An independent randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):565. doi: 10.1111/bjd.15160.	<i>Kommentar til artikel</i>
56	Freundlich B, Sterry W, Ortonne JP et al. Results of a randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis and psoriasis and psoriatic arthritis: the PRESTA Trial. Internal medicine journal, A55. 2009.	<i>Poster</i>
57	Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M et al. A phase 3 trial comparing ixekizumab with placebo and etanercept for moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the 12 week induction period of UNCOVER-2. Journal of investigative dermatology, S17. 2015.	<i>Conference abstract</i>
58	Griffiths CEM, Blauvelt A, Leonardi C et al. Secukinumab exhibits a favorable safety profile during 104 weeks of treatment in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology, AB270. 2016.	<i>Poster</i>
59	Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):928-938. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
60	Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):861-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10901.x.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
61	Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Dec;27(12):1535-45. doi: 10.1111/jdv.12046. Epub 2012 Dec 20.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>
62	Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2015;172(5):1371-83. doi: 10.1111/bjd.13469. Epub 2015 Mar 22.	<i>Studiedesign ikke relevant</i>

63	Langley R, Feldman S, Paul C et al. Treatment with ixekizumab over 60 weeks provides sustained improvements in health-related quality of life: results from UNCOVER-1, a randomized phase 3 trial. <i>Journal of investigative dermatology</i> , S169. 2016.	<i>Poster</i>
64	Menter A, Signorovitch J, Sundaram M et al. Health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe psoriasis treated with abt-874 versus etanercept or placebo. <i>Journal of the american academy of dermatology</i> , Vol 64, AB160. 2011.	<i>Poster</i>
65	Okubo Y, Ohtsuki M, Morita A et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 3-year results of a double-blind extension study. <i>J Dermatol</i> . 2019 Mar;46(3):186-192. doi: 10.1111/1346-8138.14761. Epub 2019 Jan 23.	<i>Population ikke relevant</i>
66	Osamu N, Hirotaka N, Koji S et al. Clinical pharmacology of the anti-IL-17 receptor antibody brodalumab (KHK4827) in Japanese normal healthy volunteers and Japanese subjects with moderate to severe psoriasis: a randomized, dose-escalation, placebo-controlled study. <i>J Dermatol Sci</i> . 2014 Sep;75(3):201-4. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.05.007. Epub 2014 Jun 4.	<i>Population ikke relevant</i>
67	Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. <i>Br J Dermatol</i> . 2013 Feb;168(2):412-21. doi: 10.1111/bjd.12110. Epub 2013 Jan 18.	<i>Intervention ikke relevant</i>
68	Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Apr 20;376(16):1551-1560. doi: 10.1056/NEJMoa1607017.	<i>Intervention ikke relevant</i>
69	Prinsen CA, Spuls PI, Lindeboom R et al. The efficacy of a health-related quality-of-life intervention during 48 weeks of biologic treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results of a multicentre randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2015 Oct;173(4):1091-4. doi: 10.1111/bjd.13906. Epub 2015 Aug 25.	<i>Letter to editor</i>
70	Prinz JC, Stingl G, Yeilding N et al. Ustekinumab has a consistent efficacy and safety profile in patients with moderate to severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 and 2 clinical trial programme (P-18). <i>British journal of dermatology</i> , vol 161, 29. 2009.	<i>Poster</i>
71	Reich K, Pinter A, Leutz A et al. A randomized, open-label comparison of ixekizumab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis naive to systemic therapy: interim analysis of week 12 findings. <i>British journal of dermatology</i> , vol 177, 61. 2017.	<i>Poster</i>
72	Strober B, Gottlieb AB, Sherif B et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017 Apr;76(4):655-661. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.043. Epub 2017 Jan 10.	<i>Der er rapporteret poolede data</i>
73	Guenther L, Han C, Szapary P et al. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 Jul;25(7):851-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04082.x. Epub 2011 Apr 27.	<i>Der er rapporteret poolede data</i>
74	Mostafa NM, Nader AM, Noertersheuser P et al. Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 Mar;31(3):490-497. doi: 10.1111/jdv.13884. Epub 2016 Aug 22.	<i>Intervention ikke relevant</i>
75	Asahina A, Nakagawa H, Etoh T et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a	<i>Population ikke relevant</i>

	Phase II/III randomized controlled study. J Dermatol. 2010 Apr;37(4):299-310. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00748.x.	
76	Cai L, Gu J, Zheng J et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):89-95. doi: 10.1111/jdv.13746. Epub 2016 Aug 9.	<i>Population ikke relevant</i>
77	Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2006 Oct;55(4):598-606. Epub 2006 Aug 10.	<i>Population ikke relevant</i>

### 13.5 Inkluderede studier for sekventiel behandling

1	Ayala F, Lambert J, TANGO Study Group. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, open-label trial (TANGO). J Dermatolog Treat. 2015;26(4):304-11. doi: 10.3109/09546634.2014.952611. Epub 2014 Sep 18.
2	Bagel J, Tying S, Rice KC et al. Open-label study of etanercept treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who lost a satisfactory response to adalimumab. Br J Dermatol. 2017 Aug;177(2):411-418. doi: 10.1111/bjd.15381. Epub 2017 Jul 19.
3	Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. J Am Acad Dermatol. 2010 Aug;63(2):228-34. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.040. Epub 2010 May 21.
4	Bissonnette R, Maari C, Barber K et al. Etanercept for patients with psoriasis who did not respond or who lost their response to adalimumab or infliximab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Aug;29(8):1576-81. doi: 10.1111/jdv.12943. Epub 2015 Jan 20.
5	Bokor-Billmann T and Schäkel K. No need to change the drug class: ixekizumab- following secukinumab-therapy in psoriasis. J Dermatolog Treat. 2019 May;30(3):216-220. doi: 10.1080/09546634.2018.1506081. Epub 2018 Sep 11.
6	Esposito M, Prignano F, Rongioletti F et al. Efficacy and safety of adalimumab after failure of other anti-TNF $\alpha$ agents for plaque-type psoriasis: clinician behavior in real life clinical practice. J Dermatolog Treat. 2019 Aug;30(5):441-445. doi: 10.1080/09546634.2018.1529382. Epub 2018 Nov 6.
7	Fonseca E, Iglesias R, Paradela S et al. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. J Dermatolog Treat. 2015 Jun;26(3):217-22. doi: 10.3109/09546634.2014.933166. Epub 2014 Jul 1.
8	Gasslitter I, Kirsten N, Augustin M et al. Successful intra-class switching among IL-17 antagonists: a multicentre, multinational, retrospective study. Arch Dermatol Res. 2019 Jul;311(5):421-424. doi: 10.1007/s00403-019-01907-y. Epub 2019 Mar 16.
9	Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis: A multicenter retrospective study of interleukin 17A antagonist therapies. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):155-157. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.003. Epub 2018 Jan 4.
10	Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):642-50. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.020. Epub 2011 Dec 9.
11	Haitz KA and Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. J Am Acad Dermatol. 2007 Jul;57(1):120-5. Epub 2007 May 7.
12	Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL et al. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate

	response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2013 Aug;12(8):874-80.
13	Langley RG, Tsai TF, Flavin S et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2018 Jan;178(1):114-123. doi: 10.1111/bjd.15750. Epub 2017 Oct 10.
14	Martyn-Simmons CL, Green L, Ash G et al. Adalimumab for psoriasis patients who are non-responders to etanercept: open-label prospective evaluation. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2009 Dec;23(12):1394-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03325.x. Epub 2009 Jul 1.
15	Ortonne JP, Chimenti S, Reich K et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2011 Sep;25(9):1012-20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03944.x. Epub 2011 Jan 9.
16	Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2007 Aug;57(2):269-75. Epub 2007 Jun 18.
17	Papp K, Ho V, Teixeira HD et al. Efficacy and safety of adalimumab when added to inadequate therapy for the treatment of psoriasis: results of PRIDE, an open-label, multicentre, phase IIIb study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012 Aug;26(8):1007-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04225.x. Epub 2011 Oct 25.
18	Papp K, Blauvelt A, Sullivan J et al. Ixekizumab-An Effective and Safe Treatment for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Patients Previously Treated With Other IL-17 Inhibitors: Results From IXORA-P. <i>Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> , 2019
19	Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014 Feb;70(2):257-62.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.019. Epub 2013 Dec 16.
20	Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. <i>Dermatology.</i> 2008;216(4):312-6. doi: 10.1159/000113943. Epub 2008 Jan 29.
21	Sator P, Richter L, Saxinger W et al. Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2015 Sep;29(9):1742-9. doi: 10.1111/jdv.12981. Epub 2015 Feb 9.
22	Sherman S, Solomon Cohen E, Amitay-Laish I et al. IL-17A Inhibitor Switching - Efficacy of Ixekizumab Following Secukinumab Failure. A Single-center Experience. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2019 Jul 1;99(9):769-773. doi: 10.2340/00015555-3200.
23	Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2011 Apr;64(4):671-81. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.009.
24	Talamonti M, Galluzzo M, Bernardini N et al. Psoriasis Area and Severity Index response in moderate-severe psoriatic patients switched to adalimumab: results from the OPPSA study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018 Oct;32(10):1737-1744. doi: 10.1111/jdv.15077. Epub 2018 Jun 1.
25	Van Lümig PP, Lecluse LL, Driessen RJ et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. <i>Br J Dermatol.</i> 2010 Oct;163(4):838-46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09950.x. Epub 2010 Sep 2.
26	Vender R. An open-label, prospective cohort pilot study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in patients who have not had an adequate response to adalimumab. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2011 Apr;10(4):396-402.
27	Yamauchi PS and Mau N. Adalimumab treats psoriasis in patients previously treated with etanercept: a case series. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2009 Jul;61(1):158-60. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.036.

28	Conti A, Peccerillo F, Amerio P et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponder patients with psoriasis: results from a multicentre experience. <i>Br J Dermatol.</i> 2019 Jun;180(6):1547-1548. doi: 10.1111/bjd.17580. Epub 2019 Feb 21.
29	Kimmel G, Chima M, Kim HJ et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019 Sep;81(3):857-859. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.007. Epub 2019 May 10.
30	Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A et al. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Jan;33(1):e7-e8. doi: 10.1111/jdv.15100. Epub 2018 Jun 20.
31	Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). <i>J Invest Dermatol.</i> 2018;138(4):775-84.

### 13.6 Ekskluderede studier for sekventiel behandling

1	Cozzani E, Wei Y, Burlando M et al. Serial biologic therapies in psoriasis patients: A 12-year, single-center, retrospective observational study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019 May 29. pii: S0190-9622(19)30868-0. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.064. [Epub ahead of print]	<i>Outcome ikke relevant</i>
2	Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S et al. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. <i>J Dermatol.</i> 2017 Sep;44(9):1015-1019. doi: 10.1111/1346-8138.13860. Epub 2017 May 10.	<i>Outcome ikke relevant</i>
3	Klijn SL, van den Reek JMPA, van de Wetering G et al. Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. <i>Br J Dermatol.</i> 2018 May;178(5):1181-1189. doi: 10.1111/bjd.16247. Epub 2018 Mar 1.	<i>Outcome ikke relevant</i>
4	Kurosaki Y, Takamori K, Suga Y. Refractory Psoriasis Vulgaris with Itching Successfully Treated with the Anti-interleukin-17A Antibody Secukinumab: A Case of Secondary Failure of Other Biologic Agents. <i>Indian J Dermatol.</i> 2017 Jul-Aug;62(4):441. doi: 10.4103/ijd.IJD_97_17.	<i>Outcome ikke relevant</i>
5	Strober BE, Poulin Y, Teller C et al. Changes in C-reactive protein in patients with moderate-to-severe psoriasis switched to adalimumab therapy after suboptimal response to etanercept, methotrexate or phototherapy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2014 Dec;28(12):1701-6. doi: 10.1111/jdv.12372. Epub 2014 Jan 15.	<i>Outcome ikke relevant</i>
6	Vender RB. Transitioning Between Brodalumab and Secukinumab in Moderate to Severe Psoriasis: An Early Look. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2016 Aug 1;15(8):941-3.	<i>Outcome ikke relevant</i>
7	Chastek B, Fox KM, Watson C et al. Psoriasis treatment patterns with etanercept and adalimumab in a United States health plan population. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2013 Feb;24(1):25-33. doi: 10.3109/09546634.2012.661038. Epub 2012 Jun 5.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
8	Correa-Selm LM, Alamgir M, Rao BK. Use of Biologics in Private Practice: Nine Years of Lessons and Learning. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2017 Mar 1;16(3):215-217.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
9	Damiani G, Conic RRZ, de Vita V et al. When IL-17 inhibitors fail: Real-life evidence to switch from secukinumab to adalimumab or	<i>Ikke sekventiel behandling</i>



	ustekinumab. <i>Dermatol Ther.</i> 2019 Mar;32(2):e12793. doi: 10.1111/dth.12793. Epub 2018 Dec 21.	
10	de la Brassinne M, Ghislain PD, Lambert JL et al. Recommendations for managing a suboptimal response to biologics for moderate-to-severe psoriasis: A Belgian perspective. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2016;27(2):128-33. doi: 10.3109/09546634.2015.1086476. Epub 2015 Sep 29.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
11	Ganzetti G, Campanati A, Bettacchi A et al. Switching from a biological therapy to another biologic agent in psoriatic patients: the experience of PsOMarche group. <i>G Ital Dermatol Venereol.</i> 2018 Feb;153(1):5-10. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05463-8. Epub 2016 Nov 15.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
12	Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N et al. Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Apr;31(4):679-685. doi: 10.1111/jdv.13990. Epub 2016 Nov 2.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
13	Khalid JM, Fox KM, Globe G et al. Treatment patterns and therapy effectiveness in psoriasis patients initiating biologic therapy in England. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2014 Feb;25(1):67-72. doi: 10.3109/09546634.2013.768762. Epub 2013 Apr 24.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
14	Magnano M, Loi C, Patrizi A et al. Secukinumab in multi-failure psoriatic patients: the last hope? <i>J Dermatolog Treat.</i> 2018 Sep;29(6):583-585. doi: 10.1080/09546634.2018.1427206. Epub 2018 Jan 23.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
15	van Lümig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB et al. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2013 May;27(5):593-600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04496.x. Epub 2012 Mar 15.	<i>Ikke sekventiel behandling</i>
16	Saccomani C, Penz S, Guerre-Schmidt R et al. [Biological therapy for psoriasis: practical experience at a French dermatology unit]. [Article in French] <i>Ann Dermatol Venereol.</i> 2009 Dec;136(12):877-82. doi: 10.1016/j.annder.2009.10.200.	<i>Sprog ikke relevant</i>
17	Van Lumig PPM, Lecluse LLA, Driessen RJB et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: Results in 30 patients with psoriasis with primary failure, sec-ondary failure or intolerance to etanercept. <i>Pharmaceutisch Weekblad.</i> 2015; 150;140-147	<i>Sprog ikke relevant</i>
18	Hu Y, Chen Z, Gong Y et al. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2018 Mar;38(3):191-199. doi: 10.1007/s40261-017-0603-3.	<i>Review</i>
19	Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD et al. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016 Sep;75(3):612-618.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1221. Epub 2016 Apr 6.	<i>Review</i>
20	Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. <i>Front Immunol.</i> 2018 Aug 2;9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. eCollection 2018.	<i>Review</i>
21	Ziaj S, Kalavala M, Li V et al. Brodalumab is effective in hard-to-treat psoriasis that has relapsed after IL-17 targeting biologics: A real world	<i>Conference abstract</i>

	study of the psoriasis in south wales cohort.. World congress of dermatology, 2019	
22	Leman J and Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Nov;167 Suppl 3:12-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11209.x.	<i>Review</i>
23	Wang TS and Tsai TF. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who had inadequate therapeutic response to prior etanercept. Dermatologica Sinica, 2013, vol 31;11-18	<i>Population ikke relevant</i>
24	Wang TS and Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. Immunotherapy. 2019 Apr;11(6):531-541. doi: 10.2217/imt-2018-0131.	<i>Review</i>

## 14 Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika

Publikation	Studie navn, Studie #, Studie fase	Intervention	Patienter, n	Alder, år	Etnicitet, % hvide	Køn, % mænd	Vægt, kg	BMI, m <sup>2</sup> /kg	Sygdomsvarighed, år	BSA, %	PASI-score	DLQI-score	Andel med psoriasisartrit, %	Andel i tidl. systemisk behandling, %	Andel i tidl. biologisk behandling, %
Chaudhari 2001 [61]	IA	Infliximab	11	51 ± 14	IA	64 %	87 ± 20	IA	IA	IA	22,1 ± 11,5	IA	IA	IA	0%
		Placebo	11	45 ± 12	IA	73 %	85 ± 19	IA	IA	IA	20,3 ± 5,5	IA	IA	IA	0%
Gottlieb 2003 [62]	IA	Etanercept	57	48,2 (25-72)	89%	58%	91,8	IA	23 (SE 1,6)	30 (SE 2,3)	17,8 (SE 1,1)	IA	28%	MTX = 39% Ciclosporin 7% Orale retinoider 25% kortikosteroid 14%	NA
		Placebo	55	46,5 (18-77)	95%	67%	90,7	IA	20,7 (SE 1,7)	34 (SE 3,0)	19,5 (SE 1,3)	IA	35%	MTX = 36% Ciclosporin 16% Orale retinoider 24% kortikosteroid 9%	NA
Gottlieb 2004	IA	Infliximab	99	44 (34; 53) Median	IA	73,7%	IA	IA	16 (10; 25) Median	25 (20; 40) Median	20 (14; 28) Median	12 (8; 17) Median	29,30%	88,90%	33,30%
		Placebo	51	45 (30; 52) Median	IA	60,8%	IA	IA	16 (6; 22) Median	26 (19; 51) Median	18 (15; 27) Median	14 (9; 18) Median	33,30%	82,40%	31,40%
Feldman 2005 [63]	SPIRIT C0168T31 Fase 2	Infliximab	99	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	13,2 ± 7,0	IA	IA	IA
		Placebo	51	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	13,8 ± 6,6	IA	IA
Feldman 2005 [64]; Leonardi 2003 [65]	IA IA Fase 3	Etanercept, 25 mg BIW	162	45,4 ± 1,0	85%	67%	IA	IA	18,5 ± 0,9	28,5 ± 1,6	18,5 ± 0,7	12,7 ± 0,5	IA	IA	IA
		Etanercept, 50 mg BIW	164	44,8 ± 0,8	87%	65%	IA	IA	18,6 ± 0,9	29,9 ± 1,6	18,4 ± 0,7	11,3 ± 0,5	IA	IA	IA
		Placebo	166	45,6 ± 1,0	90%	63%	IA	IA	18,4 ± 0,9	28,8 ± 1,4	18,3 ± 0,6	12,8 ± 0,6	IA	IA	IA
Krueger 2005 [66]; Papp 2005 [67]	IA IA Fase 3	Etanercept, 50 mg BIW	194	45,2 ± 12,4	89%	67%	IA	IA	18,1 (median)	25 (median)	16,1 (median)	11,4 ± 6,5	26%	Oral retinoid: 23%; MTX: 38%; ciclosporin: 18%	IA

		Etanercept, 25 mg BIW	196	45,4 ± 12,0	92%	65%	IA	IA	21,5 (median)	23 (median)	16,9 (median)	11,5 ± 7,2	28%	Oral retinoid: 26%; MTX: 35%; ciclosporin: 15%	IA
		Placebo	193	44,8 ± 11,3	91%	64%	IA	IA	17,5 (median)	20 (median)	16 (median)	12,2 ± 6,8	26%	Oral retinoid: 24%; MTX: 39%; ciclosporin: 16%	IA
Reich 2005 [20]	EXPRESS IA, Fase 3	Infliximab	301	42·6 (11·7)	IA	69 % (der er angivet 31% kvinder)			19·1 (11·0)	34·1% (19%)	22·9 (9·3)	IA	92 (31%)	MTX: 42%; Acitretin: 27%; Ciclosporin: 33%	IA
		Placebo	77	43·8 (12·6)	IA	79 % (der er angivet 21 % kvinder)			17·3 (11·1)	33·5% (18%)	22·8 (8·7)	IA	22 (29%)	MTX: 46%; Acitretin: 39%; Ciclosporin: 21%	IA
Tyning 2006 [68]	IA, NCT001114 49 Fase 3	Etanercept, 50 mg BIW	311	45,8 (12,8)	281 (90%)	203 (65%)	IA	IA	20,1 (12,3)	27,2 (18,2)	18,3 (7,6)	12,1 (6,7)	109 (35%)	IA	IA
		Placebo	307	45,6 (12,1)	270 (88%)	216 (70%)	IA	IA	19,7 (11,4)	27,2 (17,2)	18,1 (7,4)	12,5 (6,7)	100 (33%)	IA	IA
van de Kerkhof 2008 [69]; Reich 2009 [70]	IA	Etanercept	96	45,9 ± 12,8	IA	61,5	83,4 ± 16,0	27,5 ± 4,1	19,3 ± 11,3	26,5 ± 15,0	21,4 ± 9,3	IA	15,6	49	IA
		Placebo	46	43,6 ± 12,6	IA	54,4	79,1 ± 20,2	26,8 ± 5,9	17,3 ± 8,2	30,3 ± 17,8	21,0 ± 8,7	IA	10,9	47,8	IA
Menter 2007 [21]; Feldman 2008 [71]	EXPRESS II, NCT001068 34 Fase 3	Infliximab	314	44,5 ± 13,0	93,30%	65%	92,2 ± 23,2	IA	19,1 ± 11,7	28,7 ± 16,4	20,4 ± 7,5	13,1 ± 7,0	28,30%	MTX: 34,7% Ciclospo-rin 11,1% Acitretin 15,6%	14,30%
		Placebo	208	44,4 ± 12,5	90,90%	69,20%	91,1 ± 22,6	IA	17,8 ± 10,8	28,4 ± 17,6	19,8 ± 7,7	13,4 ± 7,3	26,00%	MTX: 33,7% Ciclospo-rin 13,5% Acitretin 14,4%	13,00 %
Gottlieb 2011 [72]	IA, NCT006919 64 Fase 3	Etanercept	141	43,1 ± 12,5	90,10%	69,50%	94,5 ± 20,4	< 25 (normal) = 13,6% 25) < 30 (overweight) = 32,9% ≥ 30 (obese) = 53,6%	17,0 ± 12,7	24,1 ± 15,0	19,4 ± 8,0	IA	22,70%	26,20%	14,20%

		Placebo	68	44,0 ± 13,6	95,60%	69,10%	96,5 ± 27,2	< 25 (normal) = 17,6% 25) < 30 (overweight) = 30,9% ‡ 30 (obese) = 51,5%	19,1 ± 13,2	23,8 ± 15,5	18,5 ± 6,9	IA	20,60%	27,90%	14,70%
Strober 2011 [73]	IA NCT00710580 Fase 3	Etanercept, 50 mg BIW	139	45,2 ± 14,8	127 (91,4)	85 (61,2)	96,9 ± 24,9	IA	15,2 ± 12,1	24,7 ± 13,9	18,5 ± 6,0	IA	46 (33,1)	44 (31,7) (systemic non-biologic)	11 (7,9)
		Placebo	72	45,0 ± 13,9	67 (93,1)	46 (63,9)	92,9 ± 25,2	IA	15,5 ± 11,7	22,1 ± 13,4	18,3 ± 6,4	IA	15 (20,8)	20 (27,8) (systemic, non-biologic)	3 (4,2)
Papp 2012 [74]; Strand 2013 [75]	IA NCT00773734 Fase 2b	Apremilast	88	44,1 (14,7)	80 (91%)	50 (57%)	91,4 (23,1)	31,1 (7,7)	19,2 (12,0)	25,0 (15,3)	19,1 (7,1)	10,6	21 (24%)	47 (53%)	IA
		Placebo	88	44,1 (13,7)	83 (94%)	53 (60%)	90,4 (21,5)	30,8 (6,7)	19,6 (11,6)	21,0 (11,2)	18,1 (5,7)	10,7	17 (19%)	39 (44%)	IA
Papp 2012 [76]	NA NCT00975637 Fase 2	Brodalumab	40	42,1±12,2	34 (85)	25 (62)	90,4±2,0	29,8±6,6	17,1±10,1	25,0±15,5	20,6±7,8	11,4±6,4	12 (30)	80%	Etanercept, ADA, UST: 10%, 18% og 15%
		Placebo	38	41,8±14,4	32 (84)	22 (58)	86,9±2,0	29,3±6,8	18,3±11,5	23,5±12,8	18,9±5,9	13,3±7,0	7 (18)	71%	Etanercept, adalimumab, ustekinumab: 18%, 11% og 13%
Paul 2015 [77]	JUNCTURE NCT01636687 Fase 3	Secukinumab	60	46,6 +- 14,23	56 (93,3)	46 (76,7)	91,0 +- 23,13	30,0 +- 6,90	21,0 +- 13,51	26,4 +- 12,77	18,9 +- 6,37	IA	14 (23,3)	Alle typer: 56,7%; konventionelle: 50,0	25%
		Placebo	61	43,7 +- 12,74	59 (96,7)	38 (62,3)	90,2 +- 21,16	30,0 +- 6,82	19,86 +- 12,20	25,7 +- 14,70	19,4 +- 6,70	IA	12 (19,7)	Alle typer: 54,1%; konventionelle: 47,5	21,30%
Reich 2012 [78]	NA NCT00245765 Fase 2	Certolizumab pegol	58	43,6 (12,4)	58 (100)	42 (72)	83,1 (18,0)	27,3 (5,5)	19,6 (9,8)	28,4 (14,3)	22,0 (8,1)	IA	IA	IA	IA
		Placebo	59	43,3 (12,8)	57 (97)	37 (63)	79,2 (19,3)	26,5 (5,0)	19,7 (11,9)	30,1 (17,7)	22,6 (8,8)	IA	IA	IA	IA
Blauvelt 2015 [79]	FEATURE NCT01555125 Fase 3	Secukinumab	59	45,1 ± 12,57	91,50%	64,40%	92,6 ± 25,94	IA	18,0 ± 11,86	33,3 % ± 17,98	20,7 ± 7,95	IA	IA	59,30%	39,10%
		Placebo	59	46,5 ± 14,14	96,60%	66,10%	88,4 ± 21,55	IA	20,2 ± 14,22	32,2 % ± 17,39	21,1 ± 8,49	IA	IA	66,10%	44,10%
Langley 2014 [80]	ERASURE	Secukinumab	245	44,9 ± 13,5	69,80%	69%	88,8 ± 24,0	30,3 ± 7,2	17,4 ± 11,1	32,8 ± 19,3	22,5 ± 9,2	13,9	23%	66,50%	28,60%

	NCT013654 55 Fase 3	Placebo	248	45,4 ± 12,6	71,00%	69%	89,7 ± 25,0	30,3 ± 7,8	17,3 ± 12,4	29,7 ± 15,9	214 ± 9,1	12	27,40%	58,90%	29,40%
	FIXTURE NCT013585 78 Fase 3	Secukinumab	327	44,5 ± 13,2	68,50%	68,50%	83,0 ± 21,6	28,4 ± 6,4	15,8 ± 12,3	34,3 ± 19,2	23,9 ± 9,9	13,3	15,30%	63,00%	11,60%
		Placebo	326	44,1 ± 12,6	66,90%	72,70%	82,0 ± 20,4	27,9 ± 6,1	16,6 ± 11,6	35,2 ± 19,1	24,1 ± 10,5	13,4	15,00%	62,60%	10,70%
		Etanercept	326	43,8 ± 13,0	67,20%	71,20%	84,6 ± 20,5	28,7 ± 5,9	16,4 ± 12,0	33,6 ± 18,0	23,2 ± 9,8	13,4	13,50%	65,60%	13,80%
Bachelez 2015 [81]	NA NCT012415 91 Fase 3	Etanercept	335	42,0 (18-74)	87%	70%	82,0 (48,0- 143,5)	IA	18,0 (1-62)	25 % (9,5- 93,0)	19,4 (12,0- 63,6)	12,0 (0- 30)	21%	94%	11%
		Placebo	107	46,0 (21-81)	84%	66%	80,2 (46,5- 130,0)	IA	17,0 (1-57)	26,0 (11,0- 79,0)	19,5 (12,4- 54,6)	11,5 (0- 30)	24%	93%	11%
Papp 2015 [82]	NA NCT012257 31 Fase 2b	Tildrakizumab	89	45,5 +- 12,8	82%	85%	IA	29,0 +- 6,0	IA	IA	IA	IA	17%	IA	IA
		Placebo	45	45,9 +- 11,7	76%	83%	IA	29,5 +- 6,4	IA	IA	IA	IA	IA	24%	IA
Papp 2016 [83]	AMAGINE -1 NCT017085 90 Fase 3	Brodalumab	222	46 +- 12	91%	73%	91,4 +- 23,4	31,0 +- 7,7	20 +- 13	25,1 +- 15,3	19,4 +- 6,6	IA	26%	IA	47%
		Placebo	220	47+-13	92%	73%	90,4 +- 20,1	30,3 +- 6,6	21 +- 12	26,9 +- 17,1	19,7 +- 7,7	IA	29%	IA	46%
Lebwohl 2015 [84]	AMAGINE -2 NCT017086 03 Fase 3	Brodalumab	612	45 ± 13	90%	69%	91 ± 23	30,5 ± 7,2	19 ± 12	26 ± 16	20,3 ± 8,3	IA	19%	IA	29%
		Placebo	309	44 ± 13	88%	71%	92 ± 23	30,5 ± 7,0	18 ± 12	28 ± 17	20,4 ± 8,2	IA	17%	IA	29%
		Ustekinumab	300	45 ± 13	90%	68%	91 ± 24	30,6 ± 7,1	19 ± 13	27 ± 19	20,0 ± 8,4	IA	17%	IA	28%
	AMAGINE -3 NCT017086 29 Fase 3	Brodalumab	624	45 ± 13	91%	69%	90 ± 23	30,3 ± 7,3	18 ± 12	28 ± 18	20,4 ± 8,3	IA	20%	IA	25%
		Placebo	315	44 ± 13	93%	66%	89 ± 22	29,9 ± 6,7	18 ± 12	28 ± 17	20,1 ± 8,7	IA	19%	IA	24%
		Ustekinumab	313	45 ± 13	90%	68%	90 ± 22	30,4 ± 6,8	18 ± 12	28 ± 18	20,1 ± 8,4	IA	20%	IA	24%
Gottlieb 2016 [19]	FEATURE NCT015551 25 Fase 3	Secukinumab	59	45,1 ± 12,57	91,50%	64,40%	92,6 ± 25,94	30,8 ± 7,44	18,0 ± 11,86	33,3 ± 17,98	20,7 ± 7,95	IA	15,30%	59,30%	39,00%
		Placebo	59	46,5 ± 14,14	96,60%	96,60%	88,4 ± 21,55	29,5 ± 6,47	20,2 ± 14,22	32,2 ± 17,39	21,1 ± 8,49	IA	11,90%	66,10%	44,10%
Gordon 2016 [17]	UNCOVER -1 NCT014745 12 Fase 3	Ixekizumab	433	45 ± 12	92,60%	67,20%	92 ± 22	IA	20 ± 12	28 ± 18	20 ± 8	IA	IA	57%	40%
		Placebo	431	46 ± 13	93,00%	70,30%	92 ± 25	IA	20 ± 12	27 ± 18	20 ± 9	IA	IA	52,00%	42,00%
Griffiths 2015 [85]; Gordon 2016 [17];	UNCOVER -2 NCT015972 45	Ixekizumab	351	45 ± 13	91,80%	63%	89 ± 22	30 ± 7	18 ± 12	25 ± 16	19 ± 7	12 ± 7	IA	50,70%	23,90%
		Placebo	168	45 ± 12	88,70%	71,40%	92 ± 22	31 ± 7	19 ± 13	27 ± 18	21 ± 8	13 ± 7	IA	47,60%	25,60%

	Fase 3	Etanercept	358	45 ± 13	93,50%	65,90%	93 ± 22	31 ± 7	19 ± 12	25 ± 16	19 ± 7	13 ± 7	IA	51,30%	21,20%
	UNCOVER-3 NCT01646177 Fase 3	Ixekizumab	385	46 ± 13	93,80%	66,00%	90 ± 23	30 ± 7	18 ± 12	28 ± 17	21 ± 8	12 ± 7	IA	44,20%	15,10%
		Placebo	193	46 ± 12	91,20%	71,00%	91 ± 21	30 ± 6	18 ± 13	29 ± 17	21 ± 8	13 ± 7	IA	42,50%	17,10%
		Etanercept	382	46 ± 14	91,90%	70,40%	92 ± 24	31 ± 8	18 ± 12	28 ± 17	21 ± 8	12 ± 7	IA	47,60%	15,70%
Blauvelt 2017 [16]	VOYAGE1 NCT02207231 Fase 3	Guselkumab	329	43,9 ± 12,74	79,60%	72,90%	IA	29,7 ± 6,22	17,9 ± 12,27	28,3 ± 17,10	22,1 ± 9,49	14,0 ± 7,48	19,50%	63,80%	21,60%
		placebo	174	44,9 ± 12,90	83,30%	68,40%	IA	28,9 ± 6,89	17,6 ± 12,44	25,8 ± 15,93	20,4 ± 8,74	13,3 ± 7,12	17,20%	52,90%	19,50%
Lacour 2017 [18]	JUNCTURE NCT01636687 Fase 3	Secukinumab	60	46,6 ± 14,23	93,30%	76,70%	91,0 ± 23,13	30,0 ± 6,9	21,0 ± 13,51	26,4 ± 12,77	18,9 ± 6,37	IA	23,30%	56,70%	25,00%
		Placebo	61	43,7 ± 12,74	96,70%	62,30%	90,2 ± 21,16	30,0 ± 6,82	19,9 ± 12,20	25,7 ± 14,7	19,4 ± 6,7	IA	19,70%	54,10%	21,30%
Mrowietz 2017 [86]	BRIDGE NCT01726933 Fase 3	Dimethylfumarat	279	44,0 ± 15,2	98,60%	62,4	IA	IA	IA	21,9 ± 11,6	16,3 ± 5,7	IA	IA	MTX: 7,2%; ciclospo-rin: 4,3%; fuma-derm: 3,2%; Acitretin: 2,9%; apremi-last: 0,4%	Interleukin inhibitors (inkl. secukinumab og ustekinumab og brodalumab): 2,5%; TNF-A hæmmere (inkl. adalimumab og etanercept): 0,4%
		placebo	137	44,0 ± 14,3	100%	67,9	IA	IA	IA	21,9 ± 12,3	16,2 ± 4,9	IA	IA	MTX: 10,2%; ciclospo-rin: 5,8%; fuma-derm: 2,9%; Acitretin: 6,6%; apremilast: 0%	Interleukin inhibitors (inkl. secukinumab og ustekinumab og brodalumab): 2,2%; TNF-A hæmmere (inkl. ADA og etanercept): 0%
Reich 2017 [87]	VOYAGE2 NCT02207244 Fase 3	guselkumab	496	43,7 ± 12,2	408 (82.3)	349 (70.4)	IA	29,6 ± 6,5	17,9 ± 12,0	28,5 ± 16,4	21,9 ± 8,8	14,7 ± 6,9	89 (17.9)	331 (66.7)	101 (20.4)
		placebo	248	43,3 ± 12,4	206 (83.1)	173 (69.8)	IA	29,6 ± 6,6	17,9 ± 11,9	28,0 ± 16,5	21,5 ± 8,0	15,1 ± 7,2	46 (18.5)	149 (60.1)	54 (21.8)

Reich 2017 [88]	IXORA-S NCT025618 06 Fase 3	ixekizumab	136	42,7 +- 12,2	93,30%	66,20%	85,8 +- 20,3	28,8 +- 5,6	18,0 +-11,1	26,7 +- 16,5	19,9 +- 8,2	11,1 +- 7,2	IA	92,6	13,2
		ustekinumab	166	44,0 +- 13,3	95,7	67,5	89,4 +- 24,8	29,7 +- 7,0	18,2 +- 12,0	27,5 +- 16,7	19,8 +- 9,0	12,0 +- 7,3	IA	91,6	15,1
Reich 2017 [89]	reSURFAC E1 NCT017223 31 Fase 3	Tildrakizumab	309	46.4 (13.1)	217 (70%)	IA	88.53 (23.87)	IA	IA	29.7 (17.44)	20.0 (7.85)	13.9 (6.68)	IA	IA	71 (23%)
		Placebo	155	47.9 (13.5)	101 (65%)	IA	87.50 (26.04)	IA	IA	29.6 (17.28)	19.3 (7.07)	13.2 (7.25)	IA	IA	35 (23%)
	reSURFAC E2 NCT017297 54 Fase 3	Tldrakizumab	307	44.6 (13.6)	279 (91%)	IA	89.35 (22.12)	IA	IA	34.2 (18.44)	20.5 (7.63)	14.8 (7.24)	IA	IA	39 (13%)
		Etanercept	313	45.8 (14.0)	289 (92%)	IA	87.97 (21.48)	IA	IA	31.6 (16.58)	20.2 (7.36)	14.5 (7.20)	IA	IA	37 (12%)
		Placebo	156	46.4 (12.2)	144 (92%)	IA	88.74 (22.73)	IA	IA	31.3 (14.75)	20 (7.57)	13.7 (6.98)	IA	IA	20 (13%)
Reich 2017 [22]	LIBERATE NCT016902 99 Fase 3b	Apremilast	83	46.0 (13.6)	79 (95.2)	49 (59.0)	88.5 (19.8)	29.2 (5.8)	19.7 (12.7)	27.1 (15.6)	19.3 (7.0)	13.6 (6.7)	NA	66 (79.5)	NA
		Etanercept	83	47.0 (14.1)	75 (90.4)	49 (59.0)	88.1 (20.5)	29.9 (6.8)	18.1 (11.7)	28.4 (15.7)	20.3 (7.9)	12.5 (7.0)	NA	58 (69.9)	NA
		Placebo	84	43.4 (14.9)	80 (95.2)	59 (70.2)	89.5 (23.1)	29.5 (6.6)	16.6 (12.1)	27.3 (16.1)	19.4 (6.8)		NA	11.4 (6.3)	NA
Thaci 2015 [90]; Blauvelt 2017 [23]	CLEAR NCT020749 82 Fase 3	Secukinumab	337	45,2 ± 13,96	88,70%	68%	87,4 ± 19,95	29,1 ± 5,87	19,7 ± 12,86	32,6 ± 17,78	21,7 ± 8,50	13,4 ± 7,63	20,50%	65,00%	14,20%
		Ustekinumab	339	44,6 ± 13,67	85,00%	74,30%	87,2 ± 22,11	29,0 ± 6,69	16,1 ± 11,22	32,0 ± 16,80	21,5 ± 8,07	13,2 ± 7,57	15,90%	65,80%	13,00%
Thaci 2017 [91]	ESTEEM 1 NCT011942 19 Fase 3	Apremilast	562	45.8 (13.1)	507 (90.2)	379 (67.4)	93.2 (21.4)	31.2 (6.7)	19.8 (13.0)	24.4 (14.7)	18.7 (7.2)	12.7 (7.1)	IA	konventionel: 212 (37.7)	162 (28.8)
		Placebo	282	46.5 (12.7)	250 (88.7)	194 (68.8)	93.7 (23.2)	31.3 (7.4)	18.7 (12.4)	25.3 (14.6)	19.4 (7.4)	12.1 (6.7)	IA	konventionel: 102 (36.2)	80 (28.4)
	ESTEEM 2 NCT012322 83 Fase 3	Apremilast	274	45.3 (13.1)	250 (91.2)	176 (64.2)	91.4 (23.0)	30.9 (6.7)	17.9 (11.4)	25.5 (15.4)	18,9 (7,1)	12,5 (7,1)	IA	konventionel: 106 (38.7)	92 (33.6)
		Placebo	137	45.7 (13.4)	128 (93.4)	100 (73.0)	90.5 (22.5)	30.7 (7.1)	18.7 (12.1)	27.6 (15.8)	20,0 (8,0)	12,8 (7,1)	IA	konventionel: 53 (38.7)	44 (32.1)
de Vries 2017 [92]	PIECE NTR 1559 IA	Infliximab	25	45,9 ± 13,9	IA	72% (kvinder er opgjort = 28%)	IA	IA	21,5 ± 12,9	28,1 ± 21,5	17,8 ± 9,7	IA	8%	MTX: 96% Ciclospo-rin 76% Acitretin 20%	Adalimumab = 4% Efalizumab = 0% Etanercept = 8%
		Etanercept	23	42,4 ± 13,2	IA	56% (kvinder er opgjort = 44%)	IA	IA	17,9 ± 10,6	21,3 ± 13,1	15,9 ± 5,1	IA	13%	MTX: 100% Ciclosporin 74% Acitretin 35%	Adalimumab = 9% Efalizumab = 4% Etanercept = 9%



Gordon 2018 [93]	UltIMMA-1 NCT02684370 Fase 3	Risankizumab	304	48,3 ± 13,4	66%	70%	87,8 ± 22,9	29,9 ± 6,9	IA	26,2 ± 15,4	20,6 ± 7,7	13,0 ± 7,0	28%	IA	34%
		Ustekinumab	100	46,5 ± 13,4	74%	70%	88,9 ± 22,9	29,8 ± 6,9	IA	25,2 ± 14,7	20,1 ± 6,8	13,6 ± 7,3	23%	IA	30%
		Placebo	102	49,3 ± 13,7	70%	77%	88,8 ± 20,2	29,5 ± 6,4	IA	27,9 ± 17,2	20,5 ± 6,7	12,3 ± 6,2	35%	IA	39%
	UltIMMA-2 NCT02684357 Fase 3	Risankizumab	294	46,2 ± 13,7	87%	69%	92,2 ± 21,7	31,1 ± 7,1	IA	26,2 ± 15,9	20,5 ± 7,8	13,5 ± 7,4	25%	IA	40%
		Ustekinumab	99	48,6 ± 14,8	92%	67%	91,9 ± 21,4	30,9 ± 6,8	IA	20,9 ± 12,1	18,2 ± 5,9	11,7 ± 6,6	27%	IA	43%
		Placebo	98	46,3 ± 13,3	89%	68%	92,2 ± 20,0	31,0 ± 5,8	IA	23,9 ± 15,7	18,9 ± 7,3	12,9 ± 6,7	33%	IA	43%
Lebwohl 2018 [94]	CIMPACT NCT02346240 Fase 3	Certolizumab pegol, 200 mg	165	46,7 ± 13,5	95,80%	68,50%	89,7 ± 20,6	29,8 ± 6,1	19,5 ± 13,2	28,1 ± 16,7	21,4 ± 8,8	12,8 ± 7,0	16,40%	IA	26,70%
		Certolizumab pegol, 400 mg	167	45,4 ± 12,4	97%	64,10%	86,3 ± 20,0	28,9 ± 5,9	17,8 ± 11,5	27,6 ± 15,3	20,8 ± 7,7	15,3 ± 7,3	14,40%	IA	28,70%
		Etanercept, 50 mg BIW	170	44,6 ± 14,1	95,90%	74,70%	88,6 ± 20,7	29,5 ± 6,3	17,4 ± 12,0	27,5 ± 15,5	21,0 ± 8,2	14,1 ± 7,4	15,90%	IA	30,00%
		Placebo	57	46,5 ± 12,5	100%	59,60%	93,7 ± 29,7	31,2 ± 8,5	18,9 ± 12,9	24,3 ± 13,8	19,1 ± 7,1	13,2 ± 7,6	21,10%	IA	19,30%
Ferris 2019 [95]	ORION NCT02905331 Fase 3	Guselkumab	62	46,2 ± 12,92	IA	75,00%	IA	31,4 ± 6,64	19,1 ± 12,61	20,1 ± 9,21	18,4 ± 3,23	IA	IA	IA	IA
		Placebo	16	45,4 ± 15,70	IA	66,10%	IA	31,5 ± 7,17	17,4 ± 10,32	18,6 ± 7,61	17,9 ± 4,51	IA	IA	IA	IA

## 15 Bilag 4: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

**Tabel 4.A. NMA-resultater for PASI90 ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Dimethylfumarat	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.03 (0.02; 0.04)</b>	<b>0.04 (0.03; 0.05)</b>	<b>0.23 (0.09; 0.52)</b>	<b>0.04 (0.01; 0.10)</b>	<b>0.04 (0.01; 0.09)</b>	<b>0.12 (0.08; 0.18)</b>	<b>0.07 (0.05; 0.09)</b>	<b>0.03 (0.02; 0.04)</b>	<b>0.13 (0.07; 0.22)</b>	<b>0.01 (0.00; 0.03)</b>	<b>0.04 (0.02; 0.06)</b>	<b>0.02 (0.02; 0.03)</b>	<b>0.03 (0.02; 0.06)</b>	<b>0.03 (0.02; 0.04)</b>	<b>0.04 (0.03; 0.07)</b>
Brodalumab	<b>36.59 (26.22; 51.14)</b>	-	<b>1.47 (1.21; 1.90)</b>	<b>8.28 (2.94; 20.37)</b>	1.43 (0.43; 3.68)	1.30 (0.40; 3.30)	<b>4.38 (2.59; 6.86)</b>	<b>2.45 (1.71; 3.38)</b>	1.00 (0.70; 1.35)	<b>4.66 (2.39; 9.11)</b>	0.52 (0.15; 1.33)	1.37 (0.84; 2.15)	0.78 (0.54; 1.07)	1.26 (0.62; 2.42)	0.95 (0.72; 1.41)	<b>1.57 (1.12; 2.78)</b>
Ustekinumab	<b>24.75 (18.23; 32.94)</b>	0.68 (0.53; 0.83)	-	<b>5.59 (1.99; 13.36)</b>	0.96 (0.30; 2.42)	0.88 (0.27; 2.20)	<b>2.96 (1.79; 4.46)</b>	<b>1.66 (1.19; 2.14)</b>	<b>0.68 (0.49; 0.84)</b>	<b>3.17 (1.64; 6.02)</b>	<b>0.35 (0.10; 0.88)</b>	0.94 (0.58; 1.39)	<b>0.54 (0.38; 0.68)</b>	0.87 (0.42; 1.59)	0.64 (0.52; 0.86)	1.06 (0.79; 1.73)
Dimethylfumarat	<b>4.37 (1.91; 11.55)</b>	<b>0.12 (0.05; 0.34)</b>	<b>0.18 (0.07; 0.50)</b>	-	<b>0.18 (0.04; 0.63)</b>	<b>0.17 (0.04; 0.58)</b>	0.52 (0.21; 1.49)	<b>0.30 (0.12; 0.82)</b>	<b>0.12 (0.05; 0.34)</b>	0.58 (0.20; 1.72)	<b>0.06 (0.01; 0.21)</b>	<b>0.17 (0.07; 0.48)</b>	<b>0.09 (0.04; 0.26)</b>	<b>0.16 (0.06; 0.49)</b>	<b>0.12 (0.05; 0.34)</b>	<b>0.20 (0.08; 0.60)</b>

Certolizumab pegol 200 mg	<b>26.08</b> (10.24; 80.56)	0.70 (0.27; 2.30)	1.04 (0.41; 3.37)	<b>5.54 (1.58; 25.17)</b>	-	0.92 (0.71; 1.16)	<b>3.02</b> (1.12; 10.32)	1.74 (0.67; 5.58)	0.71 (0.27; 2.28)	<b>3.34</b> (1.08; 11.86)	0.36 (0.07; 1.52)	0.97 (0.36; 3.14)	0.56 (0.21; 1.78)	0.91 (0.30; 3.31)	0.68 (0.26; 2.24)	1.14 (0.43; 3.82)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>28.34</b> (11.42; 88.54)	0.77 (0.30; 2.51)	1.14 (0.45; 3.69)	<b>6.03 (1.73; 27.47)</b>	1.09 (0.86; 1.41)	-	<b>3.30</b> (1.25; 11.23)	1.90 (0.74; 6.11)	0.77 (0.30; 2.50)	<b>3.68</b> (1.20; 12.90)	0.39 (0.08; 1.69)	1.06 (0.40; 3.43)	0.60 (0.24; 1.96)	0.99 (0.33; 3.60)	0.74 (0.29; 2.42)	1.26 (0.46; 4.15)
Etanercept 50 mg per uge	<b>8.37</b> (5.62; 12.96)	<b>0.23</b> (0.15; 0.39)	<b>0.34</b> (0.22; 0.56)	1.92 (0.67; 4.87)	<b>0.33</b> (0.10; 0.89)	<b>0.30</b> (0.09; 0.80)	-	<b>0.56</b> (0.39; 0.82)	<b>0.23</b> (0.15; 0.36)	1.08 (0.60; 1.93)	<b>0.12</b> (0.03; 0.32)	<b>0.31</b> (0.19; 0.53)	<b>0.18</b> (0.12; 0.28)	<b>0.29</b> (0.14; 0.60)	<b>0.22</b> (0.14; 0.40)	<b>0.36</b> (0.23; 0.75)
Etanercept 100 mg per uge	<b>14.97</b> (11.28; 20.20)	<b>0.41</b> (0.30; 0.59)	<b>0.60</b> (0.47; 0.84)	<b>3.39 (1.22; 8.13)</b>	0.57 (0.18; 1.50)	0.53 (0.16; 1.35)	<b>1.77</b> (1.21; 2.54)	-	<b>0.41</b> (0.31; 0.54)	<b>1.96</b> (1.03; 3.52)	<b>0.21</b> (0.06; 0.53)	<b>0.56</b> (0.39; 0.80)	<b>0.32</b> (0.25; 0.40)	<b>0.53</b> (0.26; 0.96)	<b>0.38</b> (0.29; 0.61)	0.64 (0.45; 1.18)
Secukinumab	<b>36.71</b> (26.89; 51.31)	1.00 (0.74; 1.44)	<b>1.46</b> (1.19; 2.04)	<b>8.28 (2.95; 20.38)</b>	1.42 (0.44; 3.72)	1.30 (0.40; 3.35)	<b>4.36</b> (2.76; 6.73)	<b>2.44</b> (1.84; 3.27)	-	<b>4.65</b> (2.46; 8.90)	0.52 (0.15; 1.34)	1.39 (0.89; 2.13)	0.79 (0.57; 1.07)	1.26 (0.62; 2.44)	0.94 (0.71; 1.50)	<b>1.55</b> (1.11; 2.95)
Apremilast	<b>7.78</b> (4.50; 14.13)	<b>0.21</b> (0.11; 0.42)	<b>0.32</b> (0.17; 0.61)	1.72 (0.58; 4.89)	<b>0.30</b> (0.08; 0.92)	<b>0.27</b> (0.08; 0.83)	0.92 (0.52; 1.68)	<b>0.51</b> (0.28; 0.97)	<b>0.22</b> (0.11; 0.41)	-	<b>0.11</b> (0.03; 0.32)	<b>0.29</b> (0.15; 0.60)	<b>0.17</b> (0.09; 0.32)	<b>0.27</b> (0.12; 0.62)	<b>0.20</b> (0.10; 0.42)	<b>0.33</b> (0.17; 0.77)
Infliximab	<b>70.31</b> (29.73; 245.30)	1.94 (0.75; 6.71)	<b>2.88</b> (1.14; 9.95)	<b>16.57</b> (4.66; 69.90)	2.80 (0.66; 13.41)	2.57 (0.59; 12.04)	<b>8.38</b> (3.11; 29.88)	<b>4.79</b> (1.88; 15.88)	1.94 (0.75; 6.63)	<b>9.17</b> (3.12; 32.02)	-	<b>2.66</b> (1.02; 9.84)	1.52 (0.59; 5.13)	2.47 (0.84; 9.71)	1.89 (0.72; 6.73)	<b>3.19</b> (1.18; 11.98)
Tildrakizumab	<b>26.78</b> (17.75; 41.71)	0.73 (0.46; 1.19)	1.06 (0.72; 1.72)	<b>6.06 (2.11; 15.36)</b>	1.03 (0.32; 2.76)	0.94 (0.29; 2.48)	<b>3.20</b> (1.89; 5.15)	<b>1.77</b> (1.26; 2.54)	0.72 (0.47; 1.13)	<b>3.39</b> (1.68; 6.87)	<b>0.38</b> (0.10; 0.98)	-	<b>0.57</b> (0.38; 0.86)	0.91 (0.44; 1.87)	0.69 (0.45; 1.22)	1.14 (0.72; 2.30)
Ixekizumab	<b>47.02</b> (34.72; 64.15)	1.27 (0.93; 1.85)	<b>1.86</b> (1.48; 2.64)	<b>10.58</b> (3.81; 25.65)	1.80 (0.56; 4.72)	1.67 (0.51; 4.24)	<b>5.55</b> (3.61; 8.41)	<b>3.12</b> (2.53; 3.94)	1.27 (0.94; 1.75)	<b>5.93</b> (3.15; 11.18)	0.66 (0.20; 1.68)	<b>1.76</b> (1.17; 2.65)	-	1.61 (0.81; 3.06)	1.20 (0.89; 1.93)	<b>1.99</b> (1.40; 3.76)
Guselkumab	<b>29.00</b> (16.41; 54.42)	0.79 (0.41; 1.61)	1.16 (0.63; 2.39)	<b>6.40 (2.04; 17.96)</b>	1.10 (0.30; 3.35)	1.01 (0.28; 3.01)	<b>3.46</b> (1.66; 6.99)	<b>1.88</b> (1.04; 3.88)	0.79 (0.41; 1.61)	<b>3.67</b> (1.61; 8.44)	0.40 (0.10; 1.19)	1.09 (0.53; 2.30)	0.62 (0.33; 1.24)	-	0.73 (0.40; 1.62)	1.22 (0.65; 2.92)
Risankizumab	<b>38.17</b> (25.64; 53.34)	1.05 (0.71; 1.39)	<b>1.55</b> (1.17; 1.94)	<b>8.59 (2.94; 20.71)</b>	1.48 (0.45; 3.83)	1.35 (0.41; 3.48)	<b>4.59</b> (2.52; 7.11)	<b>2.61</b> (1.64; 3.51)	1.06 (0.67; 1.41)	<b>4.99</b> (2.38; 9.59)	0.53 (0.15; 1.39)	1.46 (0.82; 2.22)	0.83 (0.52; 1.12)	1.37 (0.62; 2.52)	-	<b>1.65</b> (1.29; 2.43)
Adalimumab	<b>22.98</b> (13.48; 33.49)	<b>0.64</b> (0.36; 0.89)	0.94 (0.58; 1.27)	<b>5.13 (1.67; 12.52)</b>	0.88 (0.26; 2.34)	0.80 (0.24; 2.15)	<b>2.76</b> (1.34; 4.43)	1.57 (0.85; 2.23)	<b>0.64</b> (0.34; 0.90)	<b>3.00</b> (1.30; 5.95)	<b>0.31</b> (0.08; 0.85)	0.88 (0.44; 1.38)	<b>0.50</b> (0.27; 0.72)	0.82 (0.34; 1.54)	<b>0.61</b> (0.41; 0.77)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 4.B. NMA-resultater for PASI90 ved uge 52. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Brodalumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Risankizumab
Brodalumab	-	<b>1.52 (1.36; 1.69)</b>	<b>1.23 (1.05; 1.43)</b>	1.17 (0.97; 1.42)	0.81 (0.62; 1.03)
Ustekinumab	<b>0.66 (0.59; 0.74)</b>	-	<b>0.81 (0.72; 0.90)</b>	<b>0.77 (0.66; 0.90)</b>	<b>0.53 (0.42; 0.66)</b>
Secukinumab	<b>0.82 (0.70; 0.95)</b>	<b>1.24 (1.11; 1.38)</b>	-	0.96 (0.79; 1.16)	<b>0.66 (0.50; 0.84)</b>
Ixekizumab	0.85 (0.71; 1.03)	<b>1.29 (1.11; 1.52)</b>	1.05 (0.86; 1.27)	-	<b>0.69 (0.51; 0.90)</b>
Risankizumab 150 mg	1.24 (0.98; 1.63)	<b>1.88 (1.52; 2.41)</b>	<b>1.52 (1.20; 1.99)</b>	<b>1.45 (1.11; 1.94)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 4.C. NMA-resultater for alvorlige uønskede hændelser. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	1.05 (0.47; 2.00)	0.97 (0.54; 1.68)	1.66 (0.48; 5.44)	0.57 (0.22; 1.34)	1.58 (0.51; 5.32)	0.99 (0.62; 1.78)	0.84 (0.41; 1.71)	1.06 (0.48; 2.26)	0.48 (0.18; 1.06)	1.09 (0.44; 2.88)	0.79 (0.42; 1.58)	0.69 (0.22; 1.68)	1.41 (0.64; 2.91)	1.16 (0.53; 2.63)
Brodalumab	0.96 (0.50; 2.14)	-	0.94 (0.44; 2.08)	1.73 (0.40; 7.31)	0.54 (0.18; 1.79)	1.59 (0.40; 5.69)	0.98 (0.44; 2.55)	0.83 (0.33; 2.23)	1.02 (0.37; 2.96)	0.45 (0.15; 1.43)	1.08 (0.34; 4.09)	0.76 (0.32; 2.16)	0.68 (0.18; 2.29)	1.43 (0.51; 3.79)	1.15 (0.41; 3.40)
Ustekinumab	1.03 (0.60; 1.84)	1.07 (0.48; 2.28)	-	1.76 (0.45; 6.71)	0.57 (0.20; 1.64)	1.67 (0.48; 5.43)	1.03 (0.53; 2.27)	0.88 (0.46; 1.73)	1.07 (0.41; 2.85)	0.48 (0.16; 1.35)	1.13 (0.40; 3.56)	0.81 (0.40; 1.80)	0.70 (0.21; 2.12)	1.49 (0.64; 3.32)	1.22 (0.49; 3.13)
Certolizumab pegol 200 mg	0.60 (0.18; 2.10)	0.58 (0.14; 2.48)	0.57 (0.15; 2.22)	-	<b>0.35 (0.12; 0.96)</b>	0.90 (0.19; 5.12)	0.63 (0.18; 2.26)	0.50 (0.14; 2.06)	0.62 (0.14; 2.57)	0.28 (0.06; 1.27)	0.66 (0.16; 3.27)	0.47 (0.13; 1.95)	0.40 (0.08; 1.80)	0.81 (0.19; 3.48)	0.71 (0.17; 3.09)
Certolizumab pegol 400 mg	1.77 (0.75; 4.52)	1.85 (0.56; 5.62)	1.75 (0.61; 4.92)	<b>2.90 (1.05; 8.62)</b>	-	2.85 (0.67; 11.47)	1.76 (0.71; 4.83)	1.47 (0.49; 4.73)	1.86 (0.57; 6.00)	0.84 (0.23; 2.88)	1.94 (0.56; 7.64)	1.41 (0.50; 4.36)	1.18 (0.28; 4.39)	2.50 (0.75; 8.11)	2.06 (0.64; 7.18)
Etanercept 50 mg per uge	0.63 (0.19; 1.95)	0.63 (0.18; 2.51)	0.60 (0.18; 2.08)	1.11 (0.20; 5.14)	0.35 (0.09; 1.50)	-	0.63 (0.16; 2.30)	0.54 (0.15; 1.96)	0.66 (0.19; 2.35)	0.30 (0.07; 1.14)	0.71 (0.14; 3.19)	0.50 (0.14; 1.85)	0.43 (0.09; 1.76)	0.90 (0.24; 3.39)	0.74 (0.20; 2.89)
Etanercept 100 mg per uge	1.01 (0.56; 1.63)	1.02 (0.39; 2.29)	0.97 (0.44; 1.89)	1.60 (0.44; 5.63)	0.57 (0.21; 1.42)	1.58 (0.44; 6.07)	-	0.84 (0.36; 1.86)	1.08 (0.39; 2.51)	0.48 (0.14; 1.22)	1.06 (0.41; 2.92)	0.80 (0.38; 1.59)	0.64 (0.20; 1.91)	1.39 (0.53; 3.37)	1.13 (0.45; 3.02)
Secukinumab	1.19 (0.58; 2.47)	1.21 (0.45; 3.05)	1.14 (0.58; 2.20)	2.00 (0.49; 7.37)	0.68 (0.21; 2.05)	1.87 (0.51; 6.72)	1.20 (0.54; 2.82)	-	1.26 (0.43; 3.36)	0.58 (0.17; 1.63)	1.29 (0.42; 4.37)	0.96 (0.39; 2.35)	0.77 (0.22; 2.66)	1.64 (0.62; 4.36)	1.37 (0.49; 4.00)
Apremilast	0.95 (0.44; 2.09)	0.98 (0.34; 2.74)	0.93 (0.35; 2.43)	1.61 (0.39; 7.09)	0.54 (0.17; 1.76)	1.51 (0.43; 5.29)	0.93 (0.40; 2.54)	0.79 (0.30; 2.32)	-	0.45 (0.14; 1.38)	1.02 (0.33; 3.61)	0.76 (0.27; 2.16)	0.65 (0.16; 2.16)	1.36 (0.44; 3.85)	1.09 (0.37; 3.46)
Infliximab	2.10 (0.95; 5.54)	2.23 (0.70; 6.70)	2.07 (0.74; 6.24)	3.54 (0.79; 16.39)	1.20 (0.35; 4.39)	3.34 (0.88; 14.20)	2.07 (0.82; 6.94)	1.72 (0.61; 5.91)	2.20 (0.72; 7.38)	-	2.30 (0.69; 8.64)	1.69 (0.60; 5.50)	1.35 (0.37; 5.77)	2.93 (0.92; 10.12)	2.42 (0.79; 8.87)
Tildrakizumab	0.92 (0.35; 2.26)	0.93 (0.24; 2.92)	0.89 (0.28; 2.47)	1.52 (0.31; 6.30)	0.51 (0.13; 1.80)	1.40 (0.31; 7.12)	0.95 (0.34; 2.45)	0.77 (0.23; 2.37)	0.98 (0.28; 3.00)	0.44 (0.12; 1.44)	-	0.73 (0.23; 2.26)	0.59 (0.14; 2.26)	1.27 (0.37; 4.17)	1.00 (0.31; 3.65)
Ixekizumab	1.26 (0.63; 2.39)	1.31 (0.46; 3.15)	1.24 (0.56; 2.50)	2.12 (0.51; 7.75)	0.71 (0.23; 2.02)	2.01 (0.54; 7.00)	1.25 (0.63; 2.65)	1.05 (0.42; 2.55)	1.32 (0.46; 3.65)	0.59 (0.18; 1.67)	1.38 (0.44; 4.26)	-	0.85 (0.23; 2.61)	1.77 (0.66; 4.35)	1.42 (0.55; 4.01)
Guselkumab	1.45 (0.60; 4.46)	1.47 (0.44; 5.53)	1.43 (0.47; 4.75)	2.47 (0.55; 12.27)	0.85 (0.23; 3.55)	2.32 (0.57; 11.10)	1.55 (0.52; 5.12)	1.29 (0.38; 4.56)	1.55 (0.46; 6.21)	0.74 (0.17; 2.68)	1.69 (0.44; 7.10)	1.18 (0.38; 4.30)	-	2.09 (0.62; 7.85)	1.84 (0.52; 6.76)
Risankizumab	0.71 (0.34; 1.57)	0.70 (0.26; 1.97)	0.67 (0.30; 1.56)	1.23 (0.29; 5.32)	0.40 (0.12; 1.33)	1.12 (0.30; 4.20)	0.72 (0.30; 1.90)	0.61 (0.23; 1.60)	0.74 (0.26; 2.28)	0.34 (0.10; 1.09)	0.79 (0.24; 2.73)	0.56 (0.23; 1.53)	0.48 (0.13; 1.62)	-	0.87 (0.37; 2.04)
Adalimumab	0.86 (0.38; 1.90)	0.87 (0.29; 2.46)	0.82 (0.32; 2.05)	1.41 (0.32; 6.05)	0.49 (0.14; 1.56)	1.34 (0.35; 4.92)	0.88 (0.33; 2.23)	0.73 (0.25; 2.05)	0.92 (0.29; 2.69)	0.41 (0.11; 1.27)	1.00 (0.27; 3.18)	0.70 (0.25; 1.83)	0.54 (0.15; 1.92)	1.15 (0.49; 2.67)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 4.D. NMA-resultater for PASI75 ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Dimethylfumarat	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.06</b> (0.05; 0.08)	<b>0.08</b> (0.06; 0.09)	<b>0.40 (0.24; 0.63)</b>	<b>0.09</b> (0.07; 0.12)	<b>0.09</b> (0.07; 0.11)	<b>0.15</b> (0.11; 0.18)	<b>0.11</b> (0.09; 0.12)	<b>0.06</b> (0.05; 0.08)	<b>0.18</b> (0.13; 0.24)	<b>0.04</b> (0.02; 0.06)	<b>0.08</b> (0.06; 0.11)	<b>0.06</b> (0.05; 0.07)	<b>0.08</b> (0.05; 0.11)	<b>0.06</b> (0.05; 0.08)	<b>0.11</b> (0.08; 0.16)
Brodalumab	<b>16.36</b> (13.22; 20.16)	-	<b>1.24</b> (1.07; 1.46)	<b>6.62 (3.81; 10.80)</b>	<b>1.54</b> (1.12; 2.08)	<b>1.43</b> (1.04; 1.92)	<b>2.40</b> (1.76; 3.16)	<b>1.74</b> (1.37; 2.13)	1.03 (0.80; 1.26)	<b>2.91</b> (2.03; 4.10)	<b>0.59</b> (0.33; 0.96)	<b>1.38</b> (1.00; 1.84)	0.93 (0.73; 1.14)	1.25 (0.80; 1.88)	1.01 (0.82; 1.31)	<b>1.85</b> (1.23; 2.84)
Ustekinumab	<b>13.22</b> (10.89; 15.77)	<b>0.81</b> (0.68; 0.93)	-	<b>5.34 (3.09; 8.58)</b>	1.25 (0.92; 1.63)	1.16 (0.85; 1.51)	<b>1.94</b> (1.43; 2.49)	<b>1.40</b> (1.13; 1.65)	<b>0.84</b> (0.66; 0.97)	<b>2.35</b> (1.66; 3.25)	<b>0.47</b> (0.27; 0.76)	1.12 (0.82; 1.45)	<b>0.75</b> (0.60; 0.88)	1.01 (0.65; 1.49)	<b>0.82</b> (0.69; 0.98)	<b>1.50</b> (1.00; 2.24)
Dimethylfumarat	<b>2.48</b> (1.58; 4.13)	<b>0.15</b> (0.09; 0.26)	<b>0.19</b> (0.12; 0.32)	-	<b>0.23</b> (0.14; 0.41)	<b>0.22</b> (0.13; 0.38)	<b>0.36</b> (0.22; 0.63)	<b>0.26</b> (0.16; 0.44)	<b>0.16</b> (0.09; 0.27)	<b>0.44</b> (0.26; 0.79)	<b>0.09</b> (0.05; 0.18)	<b>0.21</b> (0.12; 0.37)	<b>0.14</b> (0.09; 0.24)	<b>0.19</b> (0.10; 0.36)	<b>0.15</b> (0.09; 0.27)	<b>0.28</b> (0.16; 0.53)
Certolizumab pegol 200 mg	<b>10.62</b> (8.21; 13.92)	<b>0.65</b> (0.48; 0.89)	0.80 (0.61; 1.09)	<b>4.29 (2.42; 7.23)</b>	-	0.93 (0.80; 1.08)	<b>1.55</b> (1.13; 2.12)	1.12 (0.89; 1.42)	<b>0.67</b> (0.49; 0.88)	<b>1.89</b> (1.29; 2.76)	<b>0.38</b> (0.21; 0.64)	0.90 (0.64; 1.23)	<b>0.60</b> (0.46; 0.78)	0.82 (0.51; 1.26)	<b>0.65</b> (0.48; 0.94)	1.20 (0.77; 1.91)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>11.45</b> (8.89; 14.93)	<b>0.70</b> (0.52; 0.96)	0.86 (0.66; 1.18)	<b>4.63 (2.61; 7.78)</b>	1.08 (0.93; 1.26)	-	<b>1.67</b> (1.22; 2.26)	1.21 (0.96; 1.53)	<b>0.72</b> (0.54; 0.95)	<b>2.03</b> (1.39; 2.96)	<b>0.41</b> (0.23; 0.69)	0.96 (0.70; 1.33)	<b>0.65</b> (0.50; 0.84)	0.88 (0.55; 1.36)	0.70 (0.52; 1.01)	1.29 (0.84; 2.05)
Etanercept 50 mg per uge	<b>6.85</b> (5.49; 8.76)	<b>0.42</b> (0.32; 0.57)	<b>0.52</b> (0.40; 0.70)	<b>2.77 (1.59; 4.63)</b>	<b>0.64</b> (0.47; 0.89)	<b>0.60</b> (0.44; 0.82)	-	<b>0.73</b> (0.59; 0.90)	<b>0.43</b> (0.33; 0.56)	1.22 (0.90; 1.66)	<b>0.25</b> (0.14; 0.41)	<b>0.58</b> (0.43; 0.79)	<b>0.39</b> (0.30; 0.50)	<b>0.53</b> (0.33; 0.80)	<b>0.42</b> (0.31; 0.61)	0.77 (0.51; 1.23)
Etanercept 100 mg per uge	<b>9.45</b> (8.14; 11.08)	<b>0.58</b> (0.47; 0.73)	<b>0.71</b> (0.61; 0.88)	<b>3.83 (2.25; 6.14)</b>	0.89 (0.70; 1.13)	0.83 (0.66; 1.04)	<b>1.38</b> (1.12; 1.69)	-	<b>0.59</b> (0.49; 0.71)	<b>1.68</b> (1.23; 2.28)	<b>0.34</b> (0.20; 0.54)	0.80 (0.63; 1.00)	<b>0.53</b> (0.46; 0.62)	0.73 (0.48; 1.06)	<b>0.58</b> (0.47; 0.78)	1.07 (0.72; 1.61)
Secukinumab	<b>15.95</b> (13.24; 19.64)	0.97 (0.80; 1.25)	<b>1.20</b> (1.03; 1.51)	<b>6.44 (3.76; 10.58)</b>	<b>1.50</b> (1.13; 2.03)	<b>1.39</b> (1.05; 1.87)	<b>2.33</b> (1.78; 3.04)	<b>1.69</b> (1.41; 2.04)	-	<b>2.83</b> (2.02; 3.99)	<b>0.57</b> (0.33; 0.93)	<b>1.34</b> (1.01; 1.80)	0.90 (0.74; 1.11)	1.22 (0.79; 1.83)	0.98 (0.79; 1.34)	<b>1.80</b> (1.20; 2.80)
Apremilast	<b>5.63</b> (4.23; 7.65)	<b>0.34</b> (0.24; 0.49)	<b>0.43</b> (0.31; 0.60)	<b>2.27 (1.27; 3.92)</b>	<b>0.53</b> (0.36; 0.78)	<b>0.49</b> (0.34; 0.72)	0.82 (0.60; 1.11)	<b>0.60</b> (0.44; 0.81)	<b>0.35</b> (0.25; 0.50)	-	<b>0.20</b> (0.11; 0.35)	<b>0.47</b> (0.33; 0.69)	<b>0.32</b> (0.23; 0.44)	<b>0.43</b> (0.27; 0.69)	<b>0.35</b> (0.24; 0.52)	0.64 (0.41; 1.03)
Infliximab	<b>27.85</b> (17.76; 47.18)	<b>1.70</b> (1.04; 2.99)	<b>2.11</b> (1.32; 3.69)	<b>11.30</b> (5.65; 21.88)	<b>2.62</b> (1.56; 4.68)	<b>2.43</b> (1.46; 4.32)	<b>4.06</b> (2.44; 7.12)	<b>2.94</b> (1.86; 4.99)	<b>1.74</b> (1.08; 3.02)	<b>4.95</b> (2.90; 9.00)	-	<b>2.35</b> (1.40; 4.15)	1.57 (0.98; 2.71)	<b>2.14</b> (1.20; 3.97)	<b>1.72</b> (1.05; 3.10)	<b>3.17</b> (1.78; 5.92)
Tildrakizumab	<b>11.88</b> (9.30; 15.44)	<b>0.72</b> (0.54; 1.00)	0.89 (0.69; 1.23)	<b>4.80 (2.73; 8.08)</b>	1.12 (0.81; 1.56)	1.04 (0.75; 1.43)	<b>1.74</b> (1.27; 2.33)	1.26 (1.00; 1.59)	<b>0.75</b> (0.56; 0.99)	<b>2.11</b> (1.45; 3.07)	<b>0.43</b> (0.24; 0.72)	-	<b>0.67</b> (0.51; 0.88)	0.91 (0.58; 1.40)	0.73 (0.54; 1.06)	1.34 (0.87; 2.13)
Ixekizumab	<b>17.71</b> (14.91; 21.32)	1.08 (0.88; 1.38)	<b>1.33</b> (1.14; 1.66)	<b>7.16 (4.17; 11.63)</b>	<b>1.67</b> (1.28; 2.19)	<b>1.55</b> (1.19; 2.02)	<b>2.59</b> (2.01; 3.29)	<b>1.87</b> (1.62; 2.17)	1.11 (0.90; 1.36)	<b>3.14</b> (2.27; 4.35)	0.64 (0.37; 1.02)	<b>1.49</b> (1.14; 1.94)	-	1.36 (0.88; 2.01)	1.09 (0.87; 1.47)	<b>2.00</b> (1.34; 3.06)

Guselkumab	<b>13.02</b> <b>(9.27;</b> <b>19.36)</b>	0.80 (0.53; 1.25)	0.99 (0.67; 1.54)	<b>5.27 (2.82;</b> <b>9.55)</b>	1.23 (0.79; 1.96)	1.14 (0.74; 1.82)	<b>1.90</b> <b>(1.25;</b> <b>2.99)</b>	1.38 (0.94; 2.09)	0.82 (0.55; 1.26)	<b>2.32</b> <b>(1.45;</b> <b>3.74)</b>	<b>0.47</b> <b>(0.25;</b> <b>0.84)</b>	1.10 (0.71; 1.74)	0.74 (0.50; 1.13)	-	0.81 (0.53; 1.31)	1.47 (0.90; 2.54)
Risankizumab	<b>16.24</b> <b>(12.36;</b> <b>20.44)</b>	0.99 (0.77; 1.23)	<b>1.23</b> <b>(1.02;</b> <b>1.45)</b>	<b>6.55 (3.67;</b> <b>10.76)</b>	<b>1.53</b> <b>(1.06;</b> <b>2.08)</b>	1.42 (0.99; 1.92)	<b>2.38</b> <b>(1.65;</b> <b>3.20)</b>	<b>1.72</b> <b>(1.28;</b> <b>2.15)</b>	1.03 (0.75; 1.27)	<b>2.88</b> <b>(1.93;</b> <b>4.11)</b>	<b>0.58</b> <b>(0.32;</b> <b>0.95)</b>	1.37 (0.94; 1.84)	0.92 (0.68; 1.15)	1.24 (0.77; 1.88)	-	<b>1.83</b> <b>(1.19;</b> <b>2.81)</b>
Adalimumab	<b>8.85</b> <b>(6.12;</b> <b>12.71)</b>	<b>0.54</b> <b>(0.35;</b> <b>0.81)</b>	0.67 (0.45; 1.00)	<b>3.56 (1.88;</b> <b>6.36)</b>	0.83 (0.52; 1.30)	0.77 (0.49; 1.20)	1.29 (0.82; 1.97)	0.93 (0.62; 1.38)	<b>0.55</b> <b>(0.36;</b> <b>0.83)</b>	1.57 (0.97; 2.47)	<b>0.32</b> <b>(0.17;</b> <b>0.56)</b>	0.74 (0.47; 1.16)	<b>0.50</b> <b>(0.33;</b> <b>0.74)</b>	0.68 (0.39; 1.11)	<b>0.55</b> <b>(0.36;</b> <b>0.84)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Table 4.E. NMA-resultater for PASI75 ved uge 52. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Brodalumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Risankizumab
Brodalumab	-	<b>1.28 (1.18; 1.39)</b>	1.09 (0.98; 1.21)	1.10 (0.96; 1.26)	0.97 (0.82; 1.12)
Ustekinumab	<b>0.78 (0.72; 0.85)</b>	-	<b>0.85 (0.80; 0.91)</b>	<b>0.86 (0.77; 0.96)</b>	<b>0.76 (0.65; 0.85)</b>
Secukinumab	0.91 (0.82; 1.02)	<b>1.17 (1.10; 1.26)</b>	-	1.01 (0.89; 1.14)	0.89 (0.75; 1.02)
Ixekizumab	0.91 (0.79; 1.04)	<b>1.16 (1.05; 1.30)</b>	0.99 (0.87; 1.13)	-	0.88 (0.73; 1.04)
Risankizumab	1.03 (0.89; 1.23)	<b>1.32 (1.17; 1.53)</b>	1.13 (0.98; 1.33)	1.14 (0.97; 1.36)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Table 4.F. NMA-resultater for Behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved uge 10-52. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Dimethylfumarat	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	0.83 (0.38; 1.67)	0.99 (0.51; 2.01)	<b>0.18</b> <b>(0.07;</b> <b>0.41)</b>	1.14 (0.37; 4.10)	1.36 (0.51; 3.90)	1.48 (0.69; 3.35)	0.78 (0.52; 1.24)	0.98 (0.44; 2.34)	0.68 (0.39; 1.07)	0.52 (0.23; 1.08)	2.18 (0.68; 7.44)	<b>0.44</b> <b>(0.23;</b> <b>0.84)</b>	0.82 (0.28; 2.21)	<b>2.99</b> <b>(1.14;</b> <b>8.23)</b>	1.49 (0.62; 3.25)
Brodalumab	1.20 (0.60; 2.62)	-	1.22 (0.40; 3.16)	<b>0.21</b> <b>(0.07;</b> <b>0.64)</b>	1.42 (0.38; 5.99)	1.64 (0.49; 6.36)	1.86 (0.54; 5.39)	0.95 (0.35; 2.21)	1.19 (0.37; 3.59)	0.76 (0.33; 2.06)	0.62 (0.20; 1.78)	2.41 (0.60; 10.91)	0.53 (0.15; 1.48)	0.96 (0.28; 3.30)	<b>3.53</b> <b>(1.20;</b> <b>11.69)</b>	1.71 (0.59; 5.05)
Ustekinumab	1.01 (0.50; 1.98)	0.82 (0.32; 2.49)	-	<b>0.18</b> <b>(0.05;</b> <b>0.51)</b>	1.20 (0.31; 4.68)	1.44 (0.42; 4.57)	1.47 (0.52; 4.23)	0.78 (0.35; 1.70)	0.98 (0.46; 2.38)	0.66 (0.27; 1.51)	0.52 (0.18; 1.40)	2.18 (0.56; 8.70)	0.42 (0.18; 1.01)	0.83 (0.23; 2.62)	<b>3.08</b> <b>(1.11;</b> <b>8.21)</b>	1.47 (0.49; 3.90)
Dimethylfumarat	<b>5.56</b> <b>(2.46;</b> <b>14.71)</b>	<b>4.81</b> <b>(1.57;</b> <b>14.46)</b>	<b>5.43</b> <b>(1.95;</b> <b>19.20)</b>	-	<b>6.27</b> <b>(1.48;</b> <b>35.83)</b>	<b>7.38</b> <b>(2.14;</b> <b>31.55)</b>	<b>8.06</b> <b>(2.49;</b> <b>31.51)</b>	<b>4.31</b> <b>(1.73;</b> <b>13.11)</b>	<b>5.45</b> <b>(1.82;</b> <b>21.09)</b>	<b>3.68</b> <b>(1.41;</b> <b>10.84)</b>	2.83 (0.96; 9.82)	<b>11.67</b> <b>(2.82;</b> <b>54.91)</b>	2.39 (0.85; 7.60)	<b>4.65</b> <b>(1.15;</b> <b>17.80)</b>	<b>17.48</b> <b>(4.85;</b> <b>66.60)</b>	<b>8.30</b> <b>(2.54;</b> <b>28.23)</b>
Certolizumab pegol 200 mg	0.88 (0.24; 2.71)	0.70 (0.17; 2.61)	0.83 (0.21; 3.20)	<b>0.16</b> <b>(0.03;</b> <b>0.67)</b>	-	1.21 (0.31; 4.17)	1.24 (0.32; 5.45)	0.70 (0.20; 2.03)	0.83 (0.21; 3.19)	0.58 (0.15; 1.90)	0.44 (0.11; 1.68)	1.81 (0.34; 13.53)	0.37 (0.10; 1.33)	0.69 (0.14; 3.48)	2.71 (0.51; 12.68)	1.26 (0.27; 5.54)
Certolizumab pegol 400 mg	0.74 (0.26; 1.95)	0.61 (0.16; 2.03)	0.70 (0.22; 2.38)	<b>0.14</b> <b>(0.03;</b> <b>0.47)</b>	0.83 (0.24; 3.21)	-	1.03 (0.29; 4.13)	0.57 (0.20; 1.61)	0.68 (0.22; 2.48)	0.49 (0.15; 1.42)	0.36 (0.10; 1.22)	1.63 (0.32; 7.39)	0.30 (0.09; 1.04)	0.57 (0.14; 2.43)	2.31 (0.49; 8.75)	1.10 (0.26; 3.70)

Etanercept 50 mg per uge	0.68 (0.30; 1.45)	0.54 (0.19; 1.86)	0.68 (0.24; 1.94)	<b>0.12</b> <b>(0.03;</b> <b>0.40)</b>	0.81 (0.18; 3.17)	0.97 (0.24; 3.51)	-	0.54 (0.22; 1.27)	0.66 (0.21; 2.07)	0.44 (0.18; 1.05)	0.35 (0.11; 1.01)	1.50 (0.32; 5.65)	<b>0.29</b> <b>(0.10;</b> <b>0.79)</b>	0.58 (0.14; 1.95)	2.11 (0.57; 7.00)	0.95 (0.31; 3.12)
Etanercept 100 mg per uge	1.28 (0.80; 1.92)	1.06 (0.45; 2.87)	1.28 (0.59; 2.83)	<b>0.23</b> <b>(0.08;</b> <b>0.58)</b>	1.42 (0.49; 5.06)	1.76 (0.62; 5.00)	1.86 (0.79; 4.53)	-	1.24 (0.56; 3.19)	0.84 (0.42; 1.63)	0.64 (0.26; 1.53)	2.68 (0.80; 10.38)	0.54 (0.27; 1.09)	1.03 (0.31; 3.12)	<b>4.01</b> <b>(1.41;</b> <b>10.67)</b>	1.89 (0.68; 4.68)
Secukinumab	1.02 (0.43; 2.26)	0.84 (0.28; 2.73)	1.03 (0.42; 2.15)	<b>0.18</b> <b>(0.05;</b> <b>0.55)</b>	1.21 (0.31; 4.87)	1.46 (0.40; 4.55)	1.51 (0.48; 4.67)	0.81 (0.31; 1.79)	-	0.66 (0.24; 1.69)	0.53 (0.17; 1.42)	2.15 (0.50; 9.40)	0.44 (0.15; 1.27)	0.87 (0.20; 2.79)	3.19 (0.86; 9.94)	1.48 (0.43; 4.57)
Apremilast	1.48 (0.94; 2.54)	1.32 (0.49; 3.02)	1.51 (0.66; 3.67)	<b>0.27</b> <b>(0.09;</b> <b>0.71)</b>	1.73 (0.53; 6.77)	2.06 (0.70; 6.62)	2.29 (0.95; 5.69)	1.20 (0.61; 2.41)	1.51 (0.59; 4.18)	-	0.77 (0.31; 2.06)	3.12 (0.95; 13.81)	0.66 (0.26; 1.52)	1.23 (0.39; 3.74)	<b>4.62</b> <b>(1.57;</b> <b>14.04)</b>	2.25 (0.84; 6.02)
Infliximab	1.94 (0.93; 4.27)	1.62 (0.56; 4.91)	1.94 (0.72; 5.61)	0.35 (0.10; 1.05)	2.26 (0.60; 9.15)	2.78 (0.82; 9.70)	2.86 (0.99; 8.70)	1.56 (0.65; 3.83)	1.89 (0.71; 6.02)	1.29 (0.49; 3.20)	-	<b>4.28</b> <b>(1.03;</b> <b>17.91)</b>	0.81 (0.32; 2.31)	1.63 (0.38; 5.58)	<b>6.16</b> <b>(1.66;</b> <b>21.54)</b>	2.80 (0.84; 8.22)
Tildrakizumab	0.46 (0.13; 1.47)	0.42 (0.09; 1.67)	0.46 (0.11; 1.80)	<b>0.09</b> <b>(0.02;</b> <b>0.35)</b>	0.55 (0.07; 2.95)	0.61 (0.14; 3.16)	0.67 (0.18; 3.11)	0.37 (0.10; 1.24)	0.47 (0.11; 2.00)	0.32 (0.07; 1.05)	<b>0.23</b> <b>(0.06;</b> <b>0.98)</b>	-	<b>0.20</b> <b>(0.05;</b> <b>0.79)</b>	0.38 (0.08; 1.82)	1.48 (0.33; 6.45)	0.71 (0.16; 2.71)
Ixekizumab	<b>2.29</b> <b>(1.20;</b> <b>4.43)</b>	1.89 (0.67; 6.54)	2.37 (0.99; 5.61)	0.42 (0.13; 1.18)	2.72 (0.75; 10.37)	3.30 (0.96; 10.60)	<b>3.50</b> <b>(1.26;</b> <b>10.05)</b>	1.85 (0.92; 3.64)	2.28 (0.79; 6.51)	1.51 (0.66; 3.90)	1.24 (0.43; 3.12)	<b>4.91</b> <b>(1.27;</b> <b>19.24)</b>	-	2.03 (0.52; 5.77)	<b>7.01</b> <b>(2.33;</b> <b>23.68)</b>	<b>3.42</b> <b>(1.15;</b> <b>9.76)</b>
Guselkumab	1.22 (0.45; 3.62)	1.04 (0.30; 3.61)	1.20 (0.38; 4.33)	<b>0.21</b> <b>(0.06;</b> <b>0.87)</b>	1.45 (0.29; 7.24)	1.75 (0.41; 7.23)	1.72 (0.51; 6.92)	0.97 (0.32; 3.24)	1.16 (0.36; 5.05)	0.81 (0.27; 2.59)	0.61 (0.18; 2.62)	2.65 (0.55; 12.11)	0.49 (0.17; 1.91)	-	3.87 (0.99; 16.51)	1.78 (0.48; 7.10)
Risankizumab	<b>0.33</b> <b>(0.12;</b> <b>0.88)</b>	<b>0.28</b> <b>(0.09;</b> <b>0.83)</b>	<b>0.32</b> <b>(0.12;</b> <b>0.90)</b>	<b>0.06</b> <b>(0.02;</b> <b>0.21)</b>	0.37 (0.08; 1.98)	0.43 (0.11; 2.03)	0.47 (0.14; 1.75)	<b>0.25</b> <b>(0.09;</b> <b>0.71)</b>	0.31 (0.10; 1.16)	<b>0.22</b> <b>(0.07;</b> <b>0.64)</b>	<b>0.16</b> <b>(0.05;</b> <b>0.60)</b>	0.67 (0.16; 3.06)	<b>0.14</b> <b>(0.04;</b> <b>0.43)</b>	0.26 (0.06; 1.01)	-	0.49 (0.16; 1.24)
Adalimumab	0.67 (0.31; 1.61)	0.58 (0.20; 1.69)	0.68 (0.26; 2.05)	<b>0.12</b> <b>(0.04;</b> <b>0.39)</b>	0.79 (0.18; 3.74)	0.91 (0.27; 3.80)	1.06 (0.32; 3.22)	0.53 (0.21; 1.47)	0.68 (0.22; 2.35)	0.45 (0.17; 1.19)	0.36 (0.12; 1.19)	1.40 (0.37; 6.16)	<b>0.29</b> <b>(0.10;</b> <b>0.87)</b>	0.56 (0.14; 2.10)	2.04 (0.80; 6.25)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Table 4.G. NMA-results for Treatment group p.g.a. missing effect at week 10-16. Statistically significant differences are highlighted in bold.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Dimethylfumarat	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	4.24 (0.70; 36.23)	<b>3.32</b> <b>(1.07;</b> <b>11.12)</b>	4.55 (0.33; 101.70)	4.13 (0.32; 126.50)	<b>5.27</b> <b>(1.48;</b> <b>25.30)</b>	<b>3.86</b> <b>(1.60;</b> <b>10.17)</b>	2.08 (0.16; 79.15)	<b>3.58</b> <b>(1.34;</b> <b>10.03)</b>	<b>81.92</b> <b>(4.50;</b> <b>115900.00)</b>	<b>6.49</b> <b>(1.06;</b> <b>73.70)</b>	<b>6.49</b> <b>(1.50;</b> <b>40.20)</b>	17.02 (0.84; 11870.00)	<b>24.07</b> <b>(3.47;</b> <b>251.30)</b>	<b>16.93</b> <b>(3.82;</b> <b>364.70)</b>
Ustekinumab	0.24 (0.03; 1.44)	-	0.75 (0.07; 7.25)	1.06 (0.04; 32.92)	0.98 (0.04; 58.78)	1.27 (0.11; 13.70)	0.94 (0.09; 7.15)	0.47 (0.02; 25.04)	0.82 (0.09; 6.59)	19.32 (0.42; 28070.00)	1.55 (0.16; 30.78)	1.47 (0.16; 16.14)	4.00 (0.10; 3222.00)	6.02 (0.36; 89.20)	3.87 (0.33; 110.40)
Dimethylfumarat	<b>0.30</b> <b>(0.09;</b> <b>0.93)</b>	1.34 (0.14; 13.68)	-	1.40 (0.07; 36.95)	1.30 (0.07; 45.32)	1.63 (0.28; 11.01)	1.16 (0.27; 5.23)	0.60 (0.04; 27.51)	1.05 (0.22; 4.90)	<b>23.71</b> <b>(1.03;</b> <b>31650.00)</b>	1.99 (0.22; 29.37)	1.93 (0.29; 16.97)	5.06 (0.20; 4111.00)	7.10 (0.75; 94.05)	5.01 (0.73; 168.70)
Certolizumab pegol 200 mg	0.22 (0.01; 3.07)	0.94 (0.03; 24.52)	0.71 (0.03; 14.05)	-	0.83 (0.03; 37.05)	1.16 (0.05; 26.88)	0.82 (0.03; 15.11)	0.43 (0.01; 42.90)	0.74 (0.03; 14.76)	18.61 (0.27; 44680.00)	1.47 (0.04; 55.06)	1.30 (0.05; 35.58)	4.04 (0.04; 3967.00)	5.40 (0.14; 136.40)	3.82 (0.11; 214.80)
Certolizumab pegol 400 mg	0.24 (0.01; 3.11)	1.02 (0.02; 28.45)	0.77 (0.02; 13.66)	1.20 (0.03; 33.06)	-	1.27 (0.03; 23.40)	0.89 (0.03; 14.99)	0.49 (0.01; 30.68)	0.86 (0.02; 13.93)	20.45 (0.22; 31730.00)	1.56 (0.03; 52.15)	1.63 (0.04; 38.20)	3.96 (0.04; 4788.00)	6.00 (0.12; 173.30)	3.81 (0.09; 360.70)
Etanercept 50 mg per uge	<b>0.19</b> <b>(0.04;</b> <b>0.67)</b>	0.79 (0.07; 9.27)	0.61 (0.09; 3.52)	0.86 (0.04; 22.21)	0.79 (0.04; 29.68)	-	0.72 (0.12; 3.49)	0.38 (0.02; 17.17)	0.66 (0.11; 3.46)	15.07 (0.54; 17020.00)	1.22 (0.11; 17.88)	1.26 (0.14; 10.88)	3.04 (0.13; 2603.00)	4.61 (0.35; 63.31)	3.11 (0.36; 91.63)
Etanercept 100 mg per uge	<b>0.26</b> <b>(0.10;</b> <b>0.63)</b>	1.06 (0.14; 10.69)	0.86 (0.19; 3.75)	1.22 (0.07; 29.74)	1.12 (0.07; 36.79)	1.38 (0.29; 8.04)	-	0.53 (0.03; 21.64)	0.92 (0.23; 3.53)	20.89 (0.97; 24240.00)	1.70 (0.23; 21.77)	1.64 (0.34; 11.83)	4.44 (0.20; 2846.00)	5.97 (0.72; 68.89)	4.36 (0.73; 89.34)
Secukinumab	0.48 (0.01; 6.07)	2.14 (0.04; 58.74)	1.67 (0.04; 26.84)	2.31 (0.02; 120.80)	2.04 (0.03; 134.80)	2.60 (0.06; 44.54)	1.89 (0.05; 28.78)	-	1.68 (0.04; 26.83)	39.59 (0.39; 50960.00)	3.24 (0.04; 107.40)	3.18 (0.07; 66.82)	8.30 (0.07; 8031.00)	12.11 (0.20; 862.00)	8.58 (0.16; 733.00)
Apremilast	<b>0.28</b> <b>(0.10;</b> <b>0.74)</b>	1.23 (0.15; 11.65)	0.95 (0.20; 4.54)	1.36 (0.07; 33.68)	1.17 (0.07; 40.94)	1.51 (0.29; 9.15)	1.08 (0.28; 4.29)	0.60 (0.04; 22.76)	-	22.45 (0.94; 32810.00)	1.88 (0.23; 25.51)	1.85 (0.29; 14.92)	4.79 (0.19; 3254.00)	6.69 (0.73; 98.05)	4.80 (0.75; 169.90)
Infliximab	<b>0.01</b> <b>(0.00;</b> <b>0.22)</b>	0.05 (0.00; 2.39)	<b>0.04</b> <b>(0.00;</b> <b>0.97)</b>	0.05 (0.00; 3.76)	0.05 (0.00; 4.55)	0.07 (0.00; 1.85)	0.05 (0.00; 1.03)	0.03 (0.00; 2.56)	0.04 (0.00; 1.07)	-	0.08 (0.00; 3.73)	0.08 (0.00; 2.73)	0.22 (0.00; 184.70)	0.35 (0.00; 11.12)	0.24 (0.00; 5.22)
Tildrakizumab	<b>0.15</b> <b>(0.01;</b> <b>0.94)</b>	0.65 (0.03; 11.38)	0.50 (0.03; 4.53)	0.68 (0.02; 23.12)	0.64 (0.02; 30.05)	0.82 (0.06; 9.38)	0.59 (0.05; 4.32)	0.31 (0.01; 24.36)	0.53 (0.04; 4.32)	13.11 (0.27; 21480.00)	-	0.94 (0.05; 13.64)	2.64 (0.06; 2042.00)	3.68 (0.17; 70.53)	2.65 (0.15; 115.50)
Ixekizumab	<b>0.15</b> <b>(0.02;</b> <b>0.67)</b>	0.68 (0.06; 6.14)	0.52 (0.06; 3.51)	0.77 (0.03; 20.38)	0.61 (0.03; 27.04)	0.79 (0.09; 7.18)	0.61 (0.08; 2.96)	0.32 (0.01; 14.73)	0.54 (0.07; 3.41)	12.79 (0.37; 16650.00)	1.06 (0.07; 18.24)	-	2.53 (0.07; 1795.00)	3.60 (0.26; 61.07)	2.57 (0.24; 118.20)
Guselkumab	0.06 (0.00; 1.19)	0.25 (0.00; 9.61)	0.20 (0.00; 5.09)	0.25 (0.00; 23.88)	0.25 (0.00; 23.54)	0.33 (0.00; 7.88)	0.23 (0.00; 5.07)	0.12 (0.00; 13.38)	0.21 (0.00; 5.27)	4.55 (0.01; 4554.00)	0.38 (0.00; 15.79)	0.40 (0.00; 14.50)	-	1.53 (0.00; 106.10)	1.02 (0.00; 89.73)
Risankizumab	<b>0.04</b> <b>(0.00;</b> <b>0.29)</b>	0.17 (0.01; 2.74)	0.14 (0.01; 1.34)	0.19 (0.01; 7.28)	0.17 (0.01; 8.40)	0.22 (0.02; 2.86)	0.17 (0.01; 1.38)	0.08 (0.00; 5.13)	0.15 (0.01; 1.37)	2.84 (0.09; 4540.00)	0.27 (0.01; 5.73)	0.28 (0.02; 3.85)	0.66 (0.01; 934.30)	-	0.72 (0.08; 5.13)

Adalimumab	<b>0.06 (0.00; 0.26)</b>	0.26 (0.01; 3.02)	0.20 (0.01; 1.37)	0.26 (0.00; 8.84)	0.26 (0.00; 10.65)	0.32 (0.01; 2.77)	0.23 (0.01; 1.36)	0.12 (0.00; 6.07)	0.21 (0.01; 1.33)	4.24 (0.19; 5142.00)	0.38 (0.01; 6.61)	0.39 (0.01; 4.23)	0.98 (0.01; 901.60)	1.40 (0.19; 12.18)	-
------------	----------------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------	--------------------------	---

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 4.H. NMA-resultater for Behandlingsophør pga. manglende effekt ved uge 52**

RR	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Risankizumab
Ustekinumab	-	5.21 (0.18; 3809.00)	4.45 (0.55; 139.90)	2.98 (0.08; 119.20)
Secukinumab	0.19 (0.00; 5.58)	-	0.86 (0.00; 106.20)	0.50 (0.00; 84.52)
Ixekizumab	0.22 (0.01; 1.83)	1.17 (0.01; 1117.00)	-	0.62 (0.00; 47.71)
Risankizumab	0.34 (0.01; 12.30)	2.00 (0.01; 2587.00)	1.62 (0.02; 220.00)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.



**Table 4.I. Livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Tildrakizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.12 (0.09; 0.18)</b>	<b>0.18 (0.10; 0.29)</b>	<b>0.18 (0.10; 0.28)</b>	0.54 (0.21; 1.05)	<b>0.16 (0.13; 0.21)</b>	<b>0.10 (0.06; 0.15)</b>	<b>0.28 (0.18; 0.39)</b>	<b>0.14 (0.10; 0.19)</b>	<b>0.10 (0.07; 0.13)</b>	<b>0.07 (0.04; 0.11)</b>	<b>0.09 (0.05; 0.12)</b>	<b>0.12 (0.07; 0.18)</b>
Ustekinumab	<b>8.15 (5.67; 11.62)</b>	-	1.42 (0.71; 2.68)	1.42 (0.72; 2.56)	<b>4.37 (1.61; 9.08)</b>	1.26 (0.95; 1.85)	0.81 (0.60; 1.06)	<b>2.21 (1.25; 3.66)</b>	1.08 (0.72; 1.68)	0.79 (0.58; 1.05)	<b>0.54 (0.27; 0.97)</b>	<b>0.67 (0.51; 0.83)</b>	0.92 (0.61; 1.32)
Certolizumab pegol 200 mg	<b>5.58 (3.42; 10.46)</b>	0.70 (0.37; 1.41)	-	0.97 (0.75; 1.32)	<b>2.72 (1.08; 7.45)</b>	0.91 (0.51; 1.77)	0.56 (0.28; 1.19)	1.50 (0.78; 3.17)	0.77 (0.43; 1.53)	0.54 (0.30; 1.07)	<b>0.36 (0.18; 0.81)</b>	<b>0.46 (0.24; 0.94)</b>	0.62 (0.31; 1.40)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>5.62 (3.59; 10.23)</b>	0.71 (0.39; 1.40)	1.03 (0.76; 1.33)	-	<b>3.03 (1.10; 7.40)</b>	0.92 (0.54; 1.75)	0.56 (0.30; 1.18)	1.67 (0.82; 3.10)	0.78 (0.45; 1.52)	0.55 (0.32; 1.05)	<b>0.36 (0.18; 0.81)</b>	<b>0.46 (0.25; 0.93)</b>	0.62 (0.32; 1.39)
Etanercept 50 mg per uge	1.84 (0.96; 4.67)	<b>0.23 (0.11; 0.62)</b>	<b>0.37 (0.13; 0.92)</b>	<b>0.33 (0.14; 0.91)</b>	-	<b>0.30 (0.15; 0.77)</b>	<b>0.18 (0.08; 0.52)</b>	0.55 (0.23; 1.37)	<b>0.25 (0.12; 0.67)</b>	<b>0.18 (0.09; 0.47)</b>	<b>0.12 (0.05; 0.36)</b>	<b>0.15 (0.07; 0.42)</b>	<b>0.20 (0.09; 0.61)</b>
Etanercept 100 mg per uge	<b>6.24 (4.73; 7.98)</b>	0.79 (0.54; 1.06)	1.10 (0.57; 1.95)	1.09 (0.57; 1.85)	<b>3.35 (1.29; 6.62)</b>	-	<b>0.63 (0.39; 0.93)</b>	1.69 (1.00; 2.60)	0.86 (0.63; 1.12)	<b>0.61 (0.48; 0.72)</b>	<b>0.42 (0.22; 0.70)</b>	<b>0.53 (0.34; 0.73)</b>	0.72 (0.41; 1.11)
Secukinumab	<b>10.18 (6.51; 16.04)</b>	1.24 (0.95; 1.66)	1.79 (0.84; 3.53)	1.78 (0.85; 3.38)	<b>5.48 (1.94; 11.90)</b>	<b>1.58 (1.08; 2.57)</b>	-	<b>2.77 (1.46; 4.89)</b>	1.35 (0.84; 2.29)	0.97 (0.66; 1.48)	0.66 (0.33; 1.29)	0.85 (0.57; 1.18)	1.16 (0.69; 1.83)
Apremilast	<b>3.61 (2.56; 5.66)</b>	<b>0.45 (0.27; 0.80)</b>	0.67 (0.32; 1.28)	0.60 (0.32; 1.22)	1.81 (0.73; 4.31)	0.59 (0.38; 1.00)	<b>0.36 (0.20; 0.68)</b>	-	<b>0.50 (0.31; 0.87)</b>	<b>0.35 (0.22; 0.60)</b>	<b>0.23 (0.12; 0.46)</b>	<b>0.30 (0.17; 0.54)</b>	<b>0.40 (0.22; 0.81)</b>
Tildrakizumab	<b>7.37 (5.28; 10.19)</b>	0.92 (0.60; 1.38)	1.30 (0.65; 2.33)	1.29 (0.66; 2.22)	<b>3.97 (1.49; 8.09)</b>	1.16 (0.89; 1.60)	0.74 (0.44; 1.19)	<b>2.00 (1.15; 3.25)</b>	-	<b>0.72 (0.51; 1.00)</b>	<b>0.49 (0.25; 0.85)</b>	<b>0.62 (0.38; 0.93)</b>	0.85 (0.47; 1.42)
Ixekizumab	<b>10.48 (7.82; 13.74)</b>	1.27 (0.95; 1.72)	1.84 (0.94; 3.32)	1.83 (0.95; 3.14)	<b>5.62 (2.14; 11.21)</b>	<b>1.65 (1.39; 2.07)</b>	1.03 (0.68; 1.53)	<b>2.84 (1.66; 4.45)</b>	<b>1.39 (1.01; 1.98)</b>	-	0.68 (0.36; 1.18)	0.88 (0.58; 1.19)	1.20 (0.71; 1.84)
Guselkumab	<b>15.35 (9.46; 26.79)</b>	<b>1.86 (1.03; 3.65)</b>	<b>2.80 (1.23; 5.58)</b>	<b>2.79 (1.24; 5.44)</b>	<b>8.53 (2.82; 19.19)</b>	<b>2.39 (1.44; 4.57)</b>	1.51 (0.77; 3.08)	<b>4.30 (2.16; 8.09)</b>	<b>2.03 (1.18; 3.96)</b>	1.46 (0.84; 2.74)	-	1.34 (0.66; 2.44)	1.81 (0.84; 3.62)
Risankizumab	<b>11.72 (8.32; 18.45)</b>	<b>1.49 (1.21; 1.95)</b>	<b>2.17 (1.07; 4.18)</b>	<b>2.16 (1.07; 4.02)</b>	<b>6.65 (2.40; 14.07)</b>	<b>1.91 (1.38; 2.98)</b>	1.18 (0.85; 1.76)	<b>3.38 (1.86; 5.76)</b>	<b>1.61 (1.07; 2.66)</b>	1.14 (0.84; 1.72)	0.75 (0.41; 1.51)	-	<b>1.35 (1.01; 1.85)</b>
Adalimumab	<b>8.59 (5.48; 15.01)</b>	1.09 (0.76; 1.65)	1.61 (0.71; 3.26)	1.60 (0.72; 3.14)	<b>4.90 (1.65; 10.94)</b>	1.39 (0.90; 2.44)	0.86 (0.55; 1.45)	<b>2.49 (1.24; 4.57)</b>	1.18 (0.70; 2.15)	0.83 (0.54; 1.41)	0.55 (0.28; 1.19)	<b>0.74 (0.54; 0.99)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 4.J. Livskvalitet målt ved en ændring fra baseline på DLQI-skalaen ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Apremilast	Tildrakizumab	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Infliximab	Ixekizumab	Guselkumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>6.93 (4.97; 8.89)</b>	<b>6.73 (4.84; 8.63)</b>	<b>3.70 (2.75; 4.60)</b>	<b>9.18 (6.40; 12.05)</b>	<b>3.69 (1.63; 5.72)</b>	<b>6.13 (5.20; 7.08)</b>	<b>7.70 (5.27; 10.18)</b>	<b>8.50 (7.48; 9.55)</b>	<b>9.54 (8.38; 10.78)</b>	<b>3.76 (0.33; 7.26)</b>
Certolizumab pegol 200 mg	<b>-6.93 (-8.89; -4.97)</b>	-	-0.20 (-1.96; 1.59)	<b>-3.24 (-5.42; -1.06)</b>	2.26 (-1.08; 5.71)	<b>-3.24 (-6.10; -0.40)</b>	-0.81 (-2.96; 1.38)	0.77 (-2.35; 3.93)	1.57 (-0.63; 3.82)	<b>2.63 (0.34; 4.93)</b>	-3.20 (-7.09; 0.86)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>-6.73 (-8.63; -4.84)</b>	0.20 (-1.59; 1.96)	-	<b>-3.05 (-5.19; -0.95)</b>	2.46 (-0.88; 5.85)	<b>-3.05 (-5.83; -0.24)</b>	-0.60 (-2.72; 1.51)	0.97 (-2.10; 4.08)	1.77 (-0.39; 3.94)	<b>2.81 (0.59; 5.09)</b>	-2.97 (-6.85; 0.94)
Apremilast	<b>-3.70 (-4.60; -2.75)</b>	<b>3.24 (1.06; 5.42)</b>	<b>3.05 (0.95; 5.19)</b>	-	<b>5.48 (2.56; 8.52)</b>	0.00 (-2.08; 2.07)	<b>2.43 (1.15; 3.77)</b>	<b>4.01 (1.42; 6.62)</b>	<b>4.80 (3.45; 6.23)</b>	<b>5.85 (4.37; 7.40)</b>	0.06 (-3.47; 3.71)
Tildrakizumab	<b>-9.18 (-12.05; -6.40)</b>	-2.26 (-5.71; 1.08)	-2.46 (-5.85; 0.88)	<b>-5.48 (-8.52; -2.56)</b>	-	<b>-5.48 (-8.99; -2.05)</b>	<b>-3.04 (-6.05; -0.11)</b>	-1.49 (-5.20; 2.23)	-0.67 (-3.72; 2.28)	0.37 (-2.71; 3.39)	<b>-5.44 (-9.85; -0.97)</b>
Etanercept 50 mg per uge	<b>-3.69 (-5.72; -1.62)</b>	<b>3.24 (0.40; 6.10)</b>	<b>3.05 (0.24; 5.83)</b>	0.00 (-2.07; 2.08)	<b>5.48 (2.05; 8.99)</b>	-	<b>2.44 (0.19; 4.70)</b>	<b>4.02 (0.83; 7.20)</b>	<b>4.80 (2.54; 7.12)</b>	<b>5.86 (3.55; 8.25)</b>	0.05 (-3.96; 4.11)
Etanercept 100 mg per uge	<b>-6.13 (-7.08; -5.20)</b>	0.81 (-1.38; 2.96)	0.60 (-1.51; 2.72)	<b>-2.43 (-3.77; -1.15)</b>	<b>3.04 (0.11; 6.05)</b>	<b>-2.44 (-4.70; -0.19)</b>	-	1.57 (-1.00; 4.20)	<b>2.37 (1.39; 3.38)</b>	<b>3.41 (1.93; 4.97)</b>	-2.37 (-5.93; 1.24)
Infliximab	<b>-7.70 (-10.18; -5.27)</b>	-0.77 (-3.93; 2.35)	-0.97 (-4.08; 2.10)	<b>-4.01 (-6.62; -1.42)</b>	1.49 (-2.23; 5.21)	<b>-4.02 (-7.20; -0.83)</b>	-1.57 (-4.20; 1.00)	-	0.80 (-1.84; 3.42)	1.84 (-0.86; 4.55)	-3.96 (-8.13; 0.33)
Ixekizumab	<b>-8.50 (-9.55; -7.48)</b>	-1.57 (-3.82; 0.63)	-1.77 (-3.94; 0.39)	<b>-4.80 (-6.23; -3.45)</b>	0.67 (-2.28; 3.72)	<b>-4.80 (-7.12; -2.54)</b>	<b>-2.37 (-3.38; -1.39)</b>	-0.80 (-3.42; 1.84)	-	1.04 (-0.53; 2.65)	<b>-4.75 (-8.34; -1.12)</b>
Guselkumab	<b>-9.54 (-10.78; -8.38)</b>	<b>-2.63 (-4.93; -0.34)</b>	<b>-2.81 (-5.09; -0.59)</b>	<b>-5.85 (-7.40; -4.37)</b>	-0.37 (-3.39; 2.71)	<b>-5.86 (-8.25; -3.55)</b>	<b>-3.41 (-4.97; -1.93)</b>	-1.84 (-4.55; 0.86)	-1.04 (-2.65; 0.53)	-	<b>-5.80 (-9.44; -2.13)</b>
Adalimumab	<b>-3.76 (-7.26; -0.33)</b>	3.20 (-0.86; 7.09)	2.97 (-0.94; 6.85)	-0.06 (-3.71; 3.47)	<b>5.44 (0.97; 9.85)</b>	-0.05 (-4.11; 3.96)	2.37 (-1.24; 5.93)	3.96 (-0.33; 8.13)	<b>4.75 (1.12; 8.34)</b>	<b>5.80 (2.13; 9.44)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

## 16 Bilag 5: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

**Tabel 5.A. NMA-resultater for PASI90 ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Ixekizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.04 (0.03; 0.05)</b>	<b>0.04 (0.01; 0.10)</b>	<b>0.04 (0.01; 0.09)</b>	<b>0.11 (0.07; 0.17)</b>	<b>0.06 (0.04; 0.08)</b>	<b>0.02 (0.02; 0.04)</b>	<b>0.12 (0.06; 0.22)</b>	<b>0.02 (0.00; 0.04)</b>	<b>0.02 (0.01; 0.03)</b>	<b>0.07 (0.04; 0.14)</b>
Ustekinumab	<b>27.87 (19.42; 38.64)</b>	-	1.14 (0.35; 3.06)	1.03 (0.32; 2.70)	<b>3.08 (1.66; 4.85)</b>	<b>1.71 (1.10; 2.36)</b>	<b>0.69 (0.43; 0.93)</b>	<b>3.49 (1.60; 6.29)</b>	0.45 (0.11; 1.24)	<b>0.54 (0.34; 0.73)</b>	2.07 (0.96; 4.13)
Certolizumab pegol 200 mg	<b>24.20 (9.79; 73.72)</b>	0.88 (0.33; 2.85)	-	0.90 (0.65; 1.26)	2.62 (0.92; 8.82)	1.46 (0.55; 4.67)	0.59 (0.21; 1.91)	2.95 (0.98; 10.47)	0.37 (0.07; 1.72)	0.46 (0.17; 1.47)	1.77 (0.57; 6.64)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>26.69 (10.98; 80.69)</b>	0.97 (0.37; 3.12)	1.11 (0.80; 1.54)	-	<b>2.90 (1.03; 9.62)</b>	1.61 (0.62; 5.11)	0.65 (0.24; 2.08)	<b>3.25 (1.10; 11.41)</b>	0.42 (0.08; 1.88)	0.51 (0.19; 1.60)	1.95 (0.64; 7.29)
Etanercept 50 mg per uge	<b>9.35 (5.75; 15.32)</b>	<b>0.33 (0.21; 0.60)</b>	0.38 (0.11; 1.09)	<b>0.35 (0.10; 0.97)</b>	-	<b>0.56 (0.37; 0.88)</b>	<b>0.22 (0.13; 0.40)</b>	1.13 (0.59; 2.08)	<b>0.15 (0.03; 0.45)</b>	<b>0.18 (0.11; 0.30)</b>	0.68 (0.30; 1.61)
Etanercept 100 mg per uge	<b>16.51 (11.84; 23.22)</b>	<b>0.58 (0.42; 0.91)</b>	0.69 (0.21; 1.83)	0.62 (0.20; 1.62)	<b>1.78 (1.14; 2.68)</b>	-	<b>0.40 (0.27; 0.59)</b>	<b>1.99 (1.02; 3.67)</b>	<b>0.27 (0.06; 0.75)</b>	<b>0.32 (0.22; 0.43)</b>	1.21 (0.58; 2.57)
Secukinumab	<b>41.10 (28.16; 62.18)</b>	<b>1.45 (1.07; 2.30)</b>	1.70 (0.52; 4.77)	1.54 (0.48; 4.22)	<b>4.46 (2.52; 7.56)</b>	<b>2.51 (1.70; 3.75)</b>	-	<b>5.00 (2.42; 9.77)</b>	0.68 (0.16; 1.92)	0.79 (0.50; 1.22)	<b>3.06 (1.42; 6.69)</b>
Apremilast	<b>8.28 (4.64; 16.05)</b>	<b>0.29 (0.16; 0.63)</b>	0.34 (0.10; 1.03)	<b>0.31 (0.09; 0.91)</b>	0.89 (0.48; 1.70)	<b>0.50 (0.27; 0.98)</b>	<b>0.20 (0.10; 0.41)</b>	-	<b>0.13 (0.03; 0.43)</b>	<b>0.16 (0.08; 0.32)</b>	0.61 (0.25; 1.56)
Infliximab	<b>61.59 (22.55; 248.90)</b>	2.21 (0.80; 9.51)	2.68 (0.58; 13.64)	2.40 (0.53; 12.22)	<b>6.62 (2.20; 29.96)</b>	<b>3.71 (1.33; 16.03)</b>	1.48 (0.52; 6.33)	<b>7.48 (2.32; 34.90)</b>	-	1.18 (0.41; 5.02)	<b>4.52 (1.39; 21.51)</b>
Ixekizumab	<b>52.27 (36.68; 77.42)</b>	<b>1.84 (1.36; 2.94)</b>	2.17 (0.68; 5.93)	1.96 (0.62; 5.25)	<b>5.68 (3.36; 9.29)</b>	<b>3.17 (2.34; 4.45)</b>	1.27 (0.82; 1.99)	<b>6.35 (3.14; 12.10)</b>	0.85 (0.20; 2.44)	-	<b>3.87 (1.82; 8.42)</b>
Adalimumab	<b>13.80 (7.07; 26.63)</b>	0.48 (0.24; 1.04)	0.57 (0.15; 1.75)	0.51 (0.14; 1.56)	1.46 (0.62; 3.31)	0.82 (0.39; 1.73)	0.33 (0.15; 0.71)	1.65 (0.64; 4.06)	<b>0.22 (0.05; 0.72)</b>	<b>0.26 (0.12; 0.55)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 5.B. NMA-resultater for alvorlige uønskede hændelser. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Ixekizumab	Adalimumab
Placebo	-	1.12 (0.68; 1.79)	1.71 (0.53; 6.30)	0.59 (0.24; 1.37)	1.49 (0.54; 4.47)	1.13 (0.66; 1.88)	0.92 (0.46; 1.76)	1.03 (0.48; 2.10)	0.48 (0.19; 1.04)	0.90 (0.46; 1.65)	0.95 (0.36; 2.56)
Ustekinumab	0.89 (0.56; 1.47)	-	1.45 (0.45; 6.27)	0.53 (0.18; 1.43)	1.34 (0.36; 4.60)	1.00 (0.53; 2.01)	0.83 (0.45; 1.56)	0.90 (0.39; 2.24)	0.43 (0.16; 1.13)	0.79 (0.40; 1.65)	0.87 (0.30; 2.56)
Certolizumab pegol 200 mg	0.58 (0.16; 1.89)	0.69 (0.16; 2.24)	-	<b>0.37 (0.10; 0.95)</b>	0.93 (0.17; 4.36)	0.66 (0.17; 2.24)	0.59 (0.12; 2.00)	0.60 (0.13; 2.33)	0.28 (0.06; 1.16)	0.54 (0.12; 1.91)	0.56 (0.12; 2.83)
Certolizumab pegol 400 mg	1.70 (0.73; 4.11)	1.90 (0.70; 5.44)	<b>2.73 (1.05; 9.84)</b>	-	2.50 (0.64; 11.07)	1.85 (0.75; 5.29)	1.59 (0.52; 4.62)	1.76 (0.56; 5.19)	0.80 (0.24; 2.77)	1.50 (0.52; 4.60)	1.61 (0.44; 6.25)
Etanercept 50 mg per uge	0.67 (0.22; 1.86)	0.75 (0.22; 2.81)	1.07 (0.23; 5.84)	0.40 (0.09; 1.56)	-	0.77 (0.22; 2.45)	0.61 (0.17; 2.68)	0.70 (0.19; 2.06)	0.33 (0.08; 1.11)	0.59 (0.16; 2.24)	0.66 (0.15; 2.53)
Etanercept 100 mg per uge	0.88 (0.53; 1.52)	1.00 (0.50; 1.90)	1.52 (0.45; 5.89)	0.54 (0.19; 1.33)	1.31 (0.41; 4.51)	-	0.82 (0.37; 1.78)	0.91 (0.37; 2.19)	0.43 (0.15; 1.14)	0.81 (0.38; 1.52)	0.85 (0.28; 2.59)
Secukinumab	1.09 (0.57; 2.16)	1.20 (0.64; 2.24)	1.69 (0.50; 8.14)	0.63 (0.22; 1.92)	1.63 (0.37; 5.87)	1.22 (0.56; 2.73)	-	1.10 (0.41; 3.00)	0.52 (0.17; 1.47)	0.94 (0.40; 2.31)	1.05 (0.33; 3.42)
Apremilast	0.97 (0.48; 2.07)	1.11 (0.45; 2.57)	1.66 (0.43; 7.94)	0.57 (0.19; 1.78)	1.43 (0.49; 5.31)	1.10 (0.46; 2.68)	0.91 (0.33; 2.42)	-	0.45 (0.15; 1.36)	0.87 (0.33; 2.29)	0.92 (0.29; 3.32)
Infliximab	2.09 (0.96; 5.14)	2.31 (0.88; 6.14)	3.62 (0.87; 17.12)	1.25 (0.36; 4.24)	2.99 (0.90; 13.04)	2.34 (0.88; 6.49)	1.91 (0.68; 5.86)	2.21 (0.74; 6.49)	-	1.85 (0.65; 5.36)	1.98 (0.58; 7.44)
Ixekizumab	1.12 (0.61; 2.16)	1.27 (0.61; 2.52)	1.87 (0.52; 8.32)	0.67 (0.22; 1.93)	1.70 (0.45; 6.23)	1.23 (0.66; 2.62)	1.07 (0.43; 2.47)	1.14 (0.44; 3.07)	0.54 (0.19; 1.55)	-	1.10 (0.35; 3.49)
Adalimumab	1.05 (0.39; 2.76)	1.15 (0.39; 3.29)	1.79 (0.35; 8.36)	0.62 (0.16; 2.29)	1.52 (0.40; 6.80)	1.18 (0.39; 3.61)	0.95 (0.29; 2.99)	1.09 (0.30; 3.51)	0.51 (0.13; 1.73)	0.91 (0.29; 2.88)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 5.C. NMA-resultater for PASI75 ved uge 10-16. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Ixekizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.07 (0.06; 0.08)</b>	<b>0.10 (0.08; 0.11)</b>	<b>0.09 (0.07; 0.11)</b>	<b>0.15 (0.12; 0.18)</b>	<b>0.11 (0.09; 0.12)</b>	<b>0.06 (0.05; 0.07)</b>	<b>0.18 (0.14; 0.23)</b>	<b>0.05 (0.04; 0.07)</b>	<b>0.06 (0.05; 0.06)</b>	<b>0.11 (0.08; 0.15)</b>
Ustekinumab	<b>14.34 (12.52; 16.66)</b>	-	<b>1.37 (1.14; 1.63)</b>	<b>1.27 (1.06; 1.51)</b>	<b>2.11 (1.75; 2.55)</b>	<b>1.51 (1.36; 1.66)</b>	<b>0.88 (0.83; 0.93)</b>	<b>2.57 (1.94; 3.40)</b>	0.74 (0.50; 1.04)	<b>0.80 (0.73; 0.88)</b>	<b>1.58 (1.10; 2.21)</b>
Certolizumab pegol 200 mg	<b>10.50 (8.75; 12.71)</b>	<b>0.73 (0.61; 0.88)</b>	-	0.93 (0.85; 1.02)	<b>1.54 (1.24; 1.93)</b>	1.10 (0.95; 1.29)	<b>0.64 (0.54; 0.77)</b>	<b>1.88 (1.38; 2.56)</b>	<b>0.54 (0.36; 0.78)</b>	<b>0.58 (0.50; 0.69)</b>	1.16 (0.79; 1.65)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>11.30 (9.40; 13.67)</b>	<b>0.79 (0.66; 0.94)</b>	1.08 (0.98; 1.18)	-	<b>1.66 (1.33; 2.08)</b>	<b>1.18 (1.02; 1.39)</b>	<b>0.69 (0.58; 0.83)</b>	<b>2.03 (1.49; 2.75)</b>	<b>0.58 (0.39; 0.84)</b>	<b>0.63 (0.53; 0.74)</b>	1.25 (0.85; 1.78)
Etanercept 50 mg per uge	<b>6.82 (5.60; 8.30)</b>	<b>0.47 (0.39; 0.57)</b>	<b>0.65 (0.52; 0.81)</b>	<b>0.60 (0.48; 0.75)</b>	-	<b>0.71 (0.60; 0.84)</b>	<b>0.42 (0.35; 0.50)</b>	1.22 (0.93; 1.59)	<b>0.35 (0.23; 0.51)</b>	<b>0.38 (0.32; 0.45)</b>	0.75 (0.51; 1.07)
Etanercept 100 mg per uge	<b>9.53 (8.34; 11.01)</b>	<b>0.66 (0.60; 0.73)</b>	0.91 (0.78; 1.06)	<b>0.84 (0.72; 0.98)</b>	<b>1.40 (1.19; 1.66)</b>	-	<b>0.59 (0.53; 0.65)</b>	<b>1.71 (1.30; 2.24)</b>	<b>0.49 (0.34; 0.69)</b>	<b>0.53 (0.49; 0.57)</b>	1.05 (0.73; 1.46)
Secukinumab	<b>16.28 (14.19; 18.97)</b>	<b>1.14 (1.08; 1.20)</b>	<b>1.55 (1.29; 1.85)</b>	<b>1.44 (1.20; 1.72)</b>	<b>2.39 (1.99; 2.90)</b>	<b>1.71 (1.55; 1.89)</b>	-	<b>2.92 (2.20; 3.86)</b>	0.84 (0.57; 1.18)	<b>0.91 (0.82; 1.00)</b>	<b>1.80 (1.25; 2.51)</b>
Apremilast	<b>5.58 (4.29; 7.30)</b>	<b>0.39 (0.29; 0.52)</b>	<b>0.53 (0.39; 0.72)</b>	<b>0.49 (0.36; 0.67)</b>	0.82 (0.63; 1.07)	<b>0.59 (0.45; 0.77)</b>	<b>0.34 (0.26; 0.46)</b>	-	<b>0.29 (0.18; 0.44)</b>	<b>0.31 (0.24; 0.41)</b>	<b>0.62 (0.40; 0.92)</b>
Infliximab	<b>19.45 (14.00; 28.04)</b>	1.35 (0.960; 1.98)	<b>1.85 (1.29; 2.76)</b>	<b>1.72 (1.20; 2.56)</b>	<b>2.86 (1.97; 4.27)</b>	<b>2.04 (1.46; 2.96)</b>	1.19 (0.85; 1.74)	<b>3.48 (2.30; 5.42)</b>	-	1.08 (0.77; 1.57)	<b>2.15 (1.34; 3.44)</b>
Ixekizumab	<b>17.97 (15.67; 20.86)</b>	<b>1.25 (1.14; 1.38)</b>	<b>1.71 (1.45; 2.02)</b>	<b>1.59 (1.34; 1.87)</b>	<b>2.64 (2.21; 3.16)</b>	<b>1.89 (1.76; 2.03)</b>	<b>1.10 (1.00; 1.22)</b>	<b>3.22 (2.44; 4.24)</b>	0.93 (0.64; 1.30)	-	<b>1.99 (1.38; 2.77)</b>
Adalimumab	<b>9.06 (6.73; 12.72)</b>	<b>0.63 (0.45; 0.91)</b>	0.86 (0.60; 1.27)	0.80 (0.56; 1.18)	1.33 (0.93; 1.96)	0.95 (0.68; 1.37)	<b>0.56 (0.40; 0.80)</b>	<b>1.63 (1.09; 2.50)</b>	<b>0.47 (0.29; 0.75)</b>	<b>0.50 (0.36; 0.73)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 5.D. NMA-resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Ixekizumab	Placebo	Adalimumab
Ustekinumab	-	0.77 (0.22; 2.86)	0.93 (0.30; 3.06)	1.02 (0.40; 2.72)	0.55 (0.28; 1.08)	0.85 (0.41; 1.76)	<b>0.44 (0.22; 0.88)</b>	<b>0.36 (0.14; 0.88)</b>	<b>0.31 (0.14; 0.68)</b>	0.66 (0.40; 1.10)	0.80 (0.28; 2.05)
Certolizumab pegol 200 mg	1.30 (0.35; 4.62)	-	1.21 (0.36; 4.11)	1.34 (0.31; 5.53)	0.72 (0.21; 2.36)	1.10 (0.27; 4.33)	0.57 (0.16; 1.99)	0.47 (0.11; 1.85)	0.41 (0.11; 1.50)	0.86 (0.26; 2.75)	1.03 (0.24; 4.21)
Certolizumab pegol 400 mg	1.08 (0.33; 3.37)	0.83 (0.24; 2.82)	-	1.10 (0.29; 4.12)	0.59 (0.19; 1.74)	0.90 (0.25; 3.31)	0.47 (0.15; 1.45)	0.39 (0.10; 1.38)	0.34 (0.10; 1.11)	0.71 (0.24; 1.99)	0.85 (0.21; 3.18)
Etanercept 50 mg per uge	0.98 (0.37; 2.48)	0.75 (0.18; 3.20)	0.91 (0.24; 3.45)	-	0.54 (0.21; 1.30)	0.83 (0.27; 2.45)	0.43 (0.17; 1.05)	0.36 (0.11; 1.04)	0.31 (0.11; 0.84)	0.65 (0.28; 1.43)	0.77 (0.24; 2.42)
Etanercept 100 mg per uge	1.81 (0.93; 3.55)	1.39 (0.42; 4.83)	1.69 (0.58; 5.19)	1.86 (0.77; 4.68)	-	1.53 (0.67; 3.57)	0.80 (0.41; 1.54)	0.66 (0.27; 1.53)	0.57 (0.28; 1.11)	1.20 (0.75; 1.92)	1.44 (0.53; 3.67)
Secukinumab	1.18 (0.57; 2.44)	0.91 (0.23; 3.75)	1.11 (0.30; 4.06)	1.21 (0.41; 3.72)	0.65 (0.28; 1.49)	-	0.52 (0.21; 1.25)	0.43 (0.14; 1.21)	<b>0.37 (0.14; 0.96)</b>	0.78 (0.36; 1.65)	0.94 (0.30; 2.82)
Apremilast	<b>2.27 (1.14; 4.55)</b>	1.74 (0.50; 6.38)	2.11 (0.69; 6.87)	2.32 (0.96; 5.89)	1.25 (0.65; 2.44)	1.91 (0.80; 4.71)	-	0.82 (0.33; 1.95)	0.71 (0.32; 1.56)	1.49 (0.95; 2.44)	1.80 (0.67; 4.62)
Infliximab	<b>2.75 (1.13; 7.06)</b>	2.11 (0.54; 8.85)	2.56 (0.72; 9.68)	2.82 (0.97; 8.80)	1.51 (0.65; 3.74)	2.32 (0.83; 6.93)	1.21 (0.51; 3.01)	-	0.86 (0.33; 2.33)	1.81 (0.89; 4.02)	2.18 (0.71; 6.77)
Ixekizumab	<b>3.19 (1.48; 7.11)</b>	2.45 (0.67; 9.47)	2.96 (0.90; 10.28)	<b>3.27 (1.19; 9.28)</b>	1.76 (0.90; 3.54)	<b>2.69 (1.04; 7.20)</b>	1.41 (0.64; 3.13)	1.17 (0.43; 3.07)	-	<b>2.11 (1.14; 4.08)</b>	2.52 (0.87; 7.25)
Placebo	1.51 (0.91; 2.52)	1.16 (0.36; 3.88)	1.41 (0.50; 4.17)	1.55 (0.70; 3.57)	0.83 (0.52; 1.34)	1.28 (0.61; 2.76)	0.67 (0.41; 1.06)	0.55 (0.25; 1.12)	<b>0.48 (0.25; 0.88)</b>	-	1.20 (0.50; 2.68)
Adalimumab	1.26 (0.49; 3.52)	0.97 (0.24; 4.23)	1.18 (0.31; 4.69)	1.29 (0.41; 4.25)	0.69 (0.27; 1.87)	1.06 (0.36; 3.37)	0.56 (0.22; 1.49)	0.46 (0.15; 1.41)	0.40 (0.14; 1.15)	0.83 (0.37; 2.01)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 5.E. NMA-resultater for behandlingsophør pga. manglende effekt ved 10-16 uger. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Infliximab	Ixekizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>6.20 (1.25; 33.05)</b>	5.54 (0.36; 212.30)	4.49 (0.32; 121.80)	<b>5.11 (1.47; 22.26)</b>	<b>3.90 (1.52; 10.33)</b>	2.35 (0.16; 63.64)	<b>3.45 (1.28; 12.80)</b>	<b>72.01 (5.21; 102200.00)</b>	<b>6.94 (1.51; 49.49)</b>	<b>19.82 (3.95; 163.90)</b>
Ustekinumab	<b>0.16 (0.03; 0.80)</b>	-	0.83 (0.04; 47.59)	0.74 (0.04; 30.08)	0.83 (0.10; 7.70)	0.62 (0.10; 4.12)	0.38 (0.02; 13.09)	0.54 (0.08; 3.97)	12.91 (0.47; 22500.00)	1.21 (0.15; 10.38)	3.30 (0.30; 42.69)
Certolizumab pegol 200 mg	0.18 (0.00; 2.77)	1.20 (0.02; 26.51)	-	0.84 (0.02; 30.53)	0.89 (0.02; 23.59)	0.73 (0.02; 13.27)	0.41 (0.01; 29.51)	0.61 (0.01; 11.91)	15.54 (0.15; 32440.00)	1.41 (0.03; 43.17)	3.41 (0.06; 127.20)
Certolizumab pegol 400 mg	0.22 (0.01; 3.09)	1.35 (0.03; 26.60)	1.18 (0.03; 57.40)	-	1.16 (0.03; 25.20)	0.85 (0.03; 14.21)	0.53 (0.01; 33.12)	0.79 (0.02; 17.38)	19.44 (0.20; 36340.00)	1.61 (0.04; 41.17)	4.39 (0.13; 128.20)
Etanercept 50 mg per uge	<b>0.20 (0.04; 0.68)</b>	1.20 (0.13; 9.64)	1.12 (0.04; 52.72)	0.86 (0.04; 32.27)	-	0.76 (0.14; 3.48)	0.46 (0.02; 15.00)	0.72 (0.12; 3.20)	14.09 (0.71; 19590.00)	1.37 (0.17; 15.35)	4.03 (0.45; 45.96)
Etanercept 100 mg per uge	<b>0.26 (0.10; 0.66)</b>	1.62 (0.24; 10.45)	1.37 (0.08; 58.41)	1.18 (0.07; 34.30)	1.32 (0.29; 7.41)	-	0.62 (0.04; 17.46)	0.88 (0.22; 4.26)	<b>18.43 (1.08; 30500.00)</b>	1.82 (0.36; 13.20)	5.23 (0.78; 48.42)
Secukinumab	0.43 (0.02; 6.26)	2.64 (0.08; 65.38)	2.47 (0.03; 197.10)	1.89 (0.03; 130.50)	2.17 (0.07; 46.58)	1.61 (0.06; 28.53)	-	1.59 (0.05; 24.29)	31.37 (0.44; 78130.00)	2.99 (0.08; 70.50)	8.38 (0.21; 245.80)
Apremilast	0.29 (0.08; 0.78)	1.84 (0.25; 12.24)	1.63 (0.08; 68.21)	1.27 (0.06; 43.59)	1.40 (0.31; 8.33)	1.13 (0.23; 4.64)	0.63 (0.04; 19.35)	-	<b>20.60 (1.22; 27080.00)</b>	2.08 (0.22; 17.24)	5.67 (0.80; 58.02)
Infliximab	<b>0.01 (0.00; 0.19)</b>	0.08 (0.00; 2.13)	0.06 (0.00; 6.83)	0.05 (0.00; 5.06)	0.07 (0.00; 1.40)	<b>0.05 (0.00; 0.93)</b>	0.03 (0.00; 2.27)	<b>0.05 (0.00; 0.82)</b>	-	0.08 (0.00; 2.80)	0.29 (0.00; 8.54)
Ixekizumab	<b>0.14 (0.02; 0.66)</b>	0.83 (0.10; 6.74)	0.71 (0.02; 39.84)	0.62 (0.02; 22.53)	0.73 (0.07; 6.04)	0.55 (0.08; 2.79)	0.33 (0.01; 12.54)	0.48 (0.06; 4.55)	12.15 (0.36; 15330.00)	-	2.84 (0.23; 42.05)
Adalimumab	<b>0.05 (0.01; 0.25)</b>	0.30 (0.02; 3.31)	0.29 (0.01; 15.76)	0.23 (0.01; 7.90)	0.25 (0.02; 2.23)	0.19 (0.02; 1.28)	0.12 (0.00; 4.79)	0.18 (0.02; 1.25)	3.46 (0.12; 7346.00)	0.35 (0.02; 4.44)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

**Tabel 5.F. NMA-resultater for livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved 10-16 uger. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Ustekinumab	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Etanercept 50 mg per uge	Etanercept 100 mg per uge	Secukinumab	Apremilast	Ixekizumab	Risankizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>0.10 (0.07; 0.13)</b>	<b>0.17 (0.09; 0.31)</b>	<b>0.17 (0.09; 0.29)</b>	0.50 (0.19; 1.11)	<b>0.16 (0.12; 0.22)</b>	<b>0.08 (0.04; 0.12)</b>	<b>0.27 (0.17; 0.42)</b>	<b>0.09 (0.06; 0.12)</b>	<b>0.06 (0.04; 0.09)</b>	<b>0.09 (0.05; 0.15)</b>
Ustekinumab	<b>10.42 (7.80; 14.56)</b>	-	1.78 (0.86; 3.46)	1.76 (0.90; 3.30)	<b>5.22 (1.93; 12.57)</b>	<b>1.63 (1.17; 2.54)</b>	0.80 (0.53; 1.20)	<b>2.78 (1.63; 4.90)</b>	0.91 (0.67; 1.34)	<b>0.67 (0.49; 0.91)</b>	0.91 (0.54; 1.53)
Certolizumab pegol 200 mg	<b>5.89 (3.28; 11.47)</b>	0.56 (0.29; 1.16)	-	0.99 (0.71; 1.41)	2.92 (0.99; 8.28)	0.93 (0.48; 1.93)	0.45 (0.21; 1.02)	1.57 (0.74; 3.46)	0.52 (0.27; 1.08)	<b>0.38 (0.18; 0.82)</b>	0.51 (0.22; 1.22)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>5.93 (3.46; 11.02)</b>	0.57 (0.30; 1.11)	1.01 (0.71; 1.42)	-	2.95 (1.01; 8.19)	0.94 (0.51; 1.88)	<b>0.45 (0.21; 0.98)</b>	1.58 (0.77; 3.39)	0.52 (0.28; 1.05)	<b>0.38 (0.19; 0.78)</b>	0.52 (0.23; 1.18)
Etanercept 50 mg per uge	1.99 (0.90; 5.21)	<b>0.19 (0.08; 0.52)</b>	0.34 (0.12; 1.01)	<b>0.34 (0.12; 0.99)</b>	-	<b>0.32 (0.13; 0.86)</b>	<b>0.15 (0.06; 0.44)</b>	0.53 (0.21; 1.51)	<b>0.18 (0.07; 0.48)</b>	<b>0.13 (0.05; 0.36)</b>	<b>0.17 (0.06; 0.52)</b>
Etanercept 100 mg per uge	<b>6.36 (4.55; 8.61)</b>	<b>0.61 (0.39; 0.86)</b>	1.08 (0.52; 2.08)	1.07 (0.53; 1.98)	<b>3.16 (1.16; 7.46)</b>	-	<b>0.49 (0.26; 0.81)</b>	1.69 (0.96; 2.87)	<b>0.56 (0.42; 0.72)</b>	<b>0.41 (0.24; 0.63)</b>	<b>0.56 (0.28; 0.98)</b>
Secukinumab	<b>13.05 (8.07; 22.39)</b>	1.26 (0.83; 1.89)	2.23 (0.98; 4.85)	<b>2.20 (1.02; 4.67)</b>	<b>6.53 (2.26; 17.19)</b>	<b>2.04 (1.24; 3.83)</b>	-	<b>3.48 (1.80; 7.04)</b>	1.14 (0.70; 2.04)	0.84 (0.50; 1.41)	1.14 (0.59; 2.21)
Apremilast	<b>3.75 (2.40; 5.93)</b>	<b>0.36 (0.20; 0.61)</b>	0.64 (0.29; 1.35)	0.63 (0.30; 1.29)	1.88 (0.66; 4.77)	0.59 (0.35; 1.04)	<b>0.29 (0.14; 0.55)</b>	-	<b>0.33 (0.19; 0.58)</b>	<b>0.24 (0.13; 0.44)</b>	<b>0.33 (0.15; 0.67)</b>
Ixekizumab	<b>11.37 (8.19; 15.52)</b>	1.09 (0.75; 1.49)	1.93 (0.93; 3.74)	1.91 (0.96; 3.56)	<b>5.66 (2.08; 13.49)</b>	<b>1.78 (1.39; 2.41)</b>	0.87 (0.49; 1.42)	<b>3.02 (1.73; 5.20)</b>	-	0.74 (0.45; 1.11)	1.00 (0.52; 1.75)
Risankizumab	<b>15.51 (10.56; 24.00)</b>	<b>1.49 (1.09; 2.03)</b>	<b>2.64 (1.23; 5.43)</b>	<b>2.62 (1.28; 5.20)</b>	<b>7.76 (2.77; 19.44)</b>	<b>2.43 (1.60; 4.15)</b>	1.19 (0.71; 1.99)	<b>4.13 (2.29; 7.75)</b>	1.36 (0.91; 2.21)	-	1.35 (0.89; 2.06)
Adalimumab	<b>11.46 (6.58; 21.07)</b>	1.10 (0.65; 1.85)	1.95 (0.82; 4.47)	1.93 (0.85; 4.31)	<b>5.73 (1.92; 15.64)</b>	<b>1.79 (1.02; 3.61)</b>	0.88 (0.45; 1.69)	<b>3.05 (1.50; 6.51)</b>	1.00 (0.57; 1.93)	0.74 (0.49; 1.12)	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.



**Tabel 5.G. NMA-resultater for livskvalitet målt ved ændring fra baseline på DLQI skalaen ved 10-16 uger. Statistisk signifikante forskelle er fremhævet med fed skrift.**

RR	Placebo	Certolizumab pegol 200 mg	Certolizumab pegol 400 mg	Apremilast	Etanercept 50 mg/uge	Etanercept 100 mg/uge	Infliximab	Ixekizumab	Adalimumab
Placebo	-	<b>6.93 (5.12; 8.80)</b>	<b>6.73 (4.91; 8.49)</b>	<b>3.70 (2.89; 4.49)</b>	<b>3.72 (1.76; 5.64)</b>	<b>6.12 (5.35; 6.92)</b>	<b>7.66 (5.19; 10.03)</b>	<b>8.48 (7.65; 9.35)</b>	<b>3.77 (0.39; 7.13)</b>
Certolizumab pegol 200 mg	<b>-6.93 (-8.80; -5.12)</b>	-	-0.23 (-1.94; 1.48)	<b>-3.24 (-5.30; -1.24)</b>	<b>-3.24 (-5.90; -0.58)</b>	-0.81 (-2.83; 1.18)	0.69 (-2.32; 3.69)	1.55 (-0.49; 3.56)	-3.17 (-7.03; 0.61)
Certolizumab pegol 400 mg	<b>-6.73 (-8.49; -4.91)</b>	0.23 (-1.48; 1.94)	-	<b>-3.02 (-4.99; -1.06)</b>	<b>-3.02 (-5.68; -0.41)</b>	-0.60 (-2.53; 1.37)	0.94 (-2.04; 3.88)	1.77 (-0.20; 3.76)	-2.97 (-6.70; 0.82)
Apremilast	<b>-3.70 (-4.49; -2.89)</b>	<b>3.24 (1.24; 5.30)</b>	<b>3.02 (1.07; 4.99)</b>	-	0.04 (-1.97; 1.97)	<b>2.43 (1.33; 3.56)</b>	<b>3.96 (1.43; 6.44)</b>	<b>4.78 (3.65; 6.00)</b>	0.08 (-3.44; 3.48)
Etanercept 50 mg/uge	<b>-3.72 (-5.64; -1.76)</b>	<b>3.24 (0.58; 5.90)</b>	<b>3.02 (0.41; 5.68)</b>	-0.04 (-1.97; 1.97)	-	<b>2.40 (0.37; 4.52)</b>	<b>3.94 (0.93; 7.00)</b>	<b>4.77 (2.67; 6.91)</b>	0.04 (-3.82; 3.95)
Etanercept 100 mg/uge	<b>-6.12 (-6.92; -5.35)</b>	0.81 (-1.18; 2.83)	0.60 (-1.37; 2.53)	<b>-2.43 (-3.56; -1.33)</b>	<b>-2.40 (-4.52; -0.37)</b>	-	1.53 (-0.97; 4.04)	<b>2.36 (1.56; 3.17)</b>	-2.37 (-5.81; 1.10)
Infliximab	<b>-7.66 (-10.03; -5.19)</b>	-0.69 (-3.69; 2.32)	-0.94 (-3.88; 2.04)	<b>-3.96 (-6.44; -1.43)</b>	<b>-3.94 (-7.00; -0.93)</b>	-1.53 (-4.04; 0.97)	-	0.83 (-1.70; 3.44)	-3.89 (-8.03; 0.15)
Ixekizumab	<b>-8.48 (-9.35; -7.65)</b>	-1.55 (-3.56; 0.49)	-1.77 (-3.76; 0.20)	<b>-4.78 (-6.00; -3.65)</b>	<b>-4.77 (-6.91; -2.67)</b>	<b>-2.36 (-3.17; -1.56)</b>	-0.83 (-3.44; 1.70)	-	-4.72 (-8.22; -1.24)
Adalimumab	<b>-3.77 (-7.13; -0.39)</b>	3.17 (-0.61; 7.03)	2.97 (-0.82; 6.70)	-0.08 (-3.48; 3.44)	-0.04 (-3.95; 3.82)	2.37 (-1.10; 5.81)	3.89 (-0.15; 8.03)	<b>4.72 (1.24; 8.22)</b>	-

Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. RR: Relativ risiko.

## 17 Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE - Risiko for bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ACCEPT (Griffiths 2010)	?	?	●	?	?	●	●
AMAGINE-1 (Papp 2016)	?	●	●	●	●	●	●
AMAGINE-2 og AMAGINE-3 (Lebwohl 2015)	●	●	●	●	●	?	●
BRIDGE (Mrowietz 2017)	?	●	●	?	●	●	●
CHAMPION (Saurat 2008; Revicki 2008)	●	●	?	●	●	●	●
Chaudhari 2001	●	?	●	●	●	?	●
CIMPACT (Lebwohl 2018)	?	●	●	●	●	●	●
CIMPASI 1 og 2 (Gottlieb 2018)	?	●	●	●	●	●	●
CLEAR (Thaci 2018; Blauvelt 2017)	?	●	●	●	●	●	●
ERASURE (Langley 2014)	●	●	●	●	●	●	●
ESTEEM 1 (Papp 2015; Thaci 2017)	?	?	●	●	●	●	●
ESTEEM 2 (Paul 2015; Thaci 2017)	?	●	●	●	●	●	●
EXPRESS (Reich 2005)	●	●	●	●	●	?	●
EXPRESS II (Feldman 2008; Mentor 2007)	●	●	●	●	●	?	●
FEATURE (Blauvelt 2015)	●	●	●	●	●	●	●
FIXTURE (Langley 2014)	●	●	●	●	●	●	●
Gottlieb 2003	●	?	●	●	●	?	●
Gottlieb 2011	?	?	●	●	●	●	●
IMMvent (Reich 2019)	●	●	●	●	●	●	●
IXORA-S (Reich 2017; Paul 2019)	?	●	●	●	●	●	●
JUNCTURE (Paul 2015; Lacour 2017)	?	●	●	?	●	●	●
Leonardi 2003; Feldman 2005	●	?	●	●	●	?	●
LIBERATE (Reich 2017)	?	●	●	●	●	●	●
Megan 2019	?	?	●	●	●	●	●
OPT (Bachelez 2015; Valenzuela 2016)	●	●	●	●	●	●	●
ORION (Ferris 2019)	●	●	●	●	●	●	●
Papp 2005; Krueger 2005	?	●	●	●	●	?	●
Papp 2012	●	●	●	●	●	●	●
Papp 2012; Strand 2013	●	●	●	●	●	●	●
Papp 2015	?	●	●	●	●	●	●
PHOENIX 1 (Leonardi 2008)	●	●	●	●	●	●	●
PHOENIX 2 (Papp 2008)	●	●	●	●	●	●	●
PIECE (de Vries 2017)	●	●	●	●	●	●	●
Reich 2012	●	●	●	●	●	●	●
reSURFACE 1 og reSURFACE 2 (Reich 2017)	?	●	●	●	●	●	●
REVEAL (Menter 2008; Revicki 2007)	●	●	●	●	●	●	●
SPIRIT (Feldman 2005; Gottlieb 2004)	?	?	●	●	●	?	●
Strober 2011	?	?	●	●	●	●	●
Tyring 2006; Tyring 2007	?	●	●	●	●	●	●
UltiMma1 og UltiMma 2 (Gordon 2018)	?	●	●	●	●	●	●
UNCOVER-1 (Gordon 2016)	●	●	●	●	●	●	●
UNCOVER-2 og UNCOVER-3 (Griffiths 2015)	?	●	●	●	●	●	●
van de Kerkhof 2008; Reich 2009	●	?	●	●	●	?	●
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	●	●	●	●	?	●	●
VOYAGE 2 (Reich 2017)	●	●	●	●	?	●	●

## 17.1 GRADE for direkte sammenligninger

### 17.1.1 Klinisk spørgsmål 1

#### Adalimumab vs Placebo

**Bibliography:** REVEAL: Menter, A ; CHAMPION: Saurat

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.84</b> (0.37 to 1.90)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 22.54</b> (13.09 to 32.57)	<b>23 fewer per 1,000</b> (from 33 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	------------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

#### Explanations

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

b. Baseret på konfidensintervallet kan det hverken konkluderes, om interventionen har skadelige, gavnlige eller lige gode effekter ift. komparator.

## Risankizumab vs Placebo

**Bibliography:** UltIMMA-1: Gordon, K. B; UltIMMA-2: Gordon, K.B.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risankizumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.71</b> (0.33 to 1.57)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 37.99</b> (25.08 to 51.76)	<b>38 fewer per 1,000</b> (from 52 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.

## Guselkinumab vs Placebo

**Bibliography:** ORION: Ferris, I. k. VOYAGE2: Reich, VOYAGE1: Blauvelt, A.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Guselkumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.41</b> (0.56 to 4.08)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 28.74</b> (16.17 to 54.64)	<b>29 fewer per 1,000</b> (from 55 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner kan udelukkes.

## Ixekizumab vs Placebo

**Bibliography:** UNCOVER-2/3: Griffiths, C. E. M. UNCOVER-1: Gordon, K. B.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ixekizumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.41</b> (0.56 to 4.08)	<b>-- per 1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	--	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 47.33</b> (35.31 to 64.52)	<b>-- per 1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## Certolizumab 200 mg vs Placebo

**Bibliography:** CIMPACT: Lebwohl, M; CIMPASI-1: Gottlieb, A. B.; CIMPASI-2: Gottlieb, A. B

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 200mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.68</b> (0.17 to 2.37)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 23.71</b> (10.62 to 82.84)	<b>24 fewer per 1,000</b> (from 83 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## Tildrakizumab vs Placebo

Bibliography: NCT01225731: Papp; reSURFACE1/2: Reich

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tildrakizumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.88</b> (0.33 to 2.50)	<b>-- per 1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	--	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 26.03</b> (17.44 to 40.83)	<b>-- per 1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

CI: Confidence interval

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.



## Infliximab vs Placebo

**Bibliography:** EXPRESS: Reich; EXPRESS II: Menter, A; IA: Chaudhari, U. SPIRIT: Gottlieb, A. B.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 2.09</b> (0.93 to 5.35)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 5 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 78.12</b> (31.44 to 307.00)	<b>78 fewer per 1,000</b> (from 307 fewer to 31 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--------------------------------------	---	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at interventionen har en skadelig eller lige god effekt ift. komparator.

## Apremilast vs Placebo

**Bibliography:** ESTEEM 1: Papp; ESTEEM 2: Paul; NCT00773734: Papp; LIBERATE: Reich

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Apremilast	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.00</b> (0.47 to 2.16)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 7.73</b> (4.72 to 14.31)	<b>8 fewer per 1,000</b> (from 14 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at der drages nogle konklusioner

## Secukinumab vs Placebo

**Bibliography:** FEATURE: Blauvelt, A; FIXTURE: Langley, R; JUNCTURE: Paul. ERASURE: Langley, R.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Secukinumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.20</b> (0.59 to 2.55)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 36.89</b> (27.04 to 50.61)	<b>37 fewer per 1,000</b> (from 51 fewer to 27 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Placebo

**Bibliography:** NCT00111449: Tying, S; NCT00691964: Gottlieb, A. B; Leonardi C. L 2003; Papp 2005; NCT00710580: Strober 2011.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### SAE (assessed with: RR)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.97</b> (0.53 to 1.74)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

### PASI90 (assessed with: RR)

4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 15.13</b> (11.44 to 19.97)	<b>15 fewer per 1,000</b> (from 20 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

b. Ved mange af de inkluderede studier er RoB vurderet til at være moderat. Dette skyldes bl.a. uklarheder omkring randomisering og mulig selection bias.

## Etanercept 50 mg vs Placebo

**Bibliography:** Gottlieb, A. B; van de Kerkhof; LIBERATE: Reich; Leonardi, C. L. et al 2003; Papp et al 2005;

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 50mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.79</b> (0.33 to 1.88)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 9.50</b> (6.16 to 14.09)	<b>10 fewer per 1,000</b> (from 14 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	---	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## Certolizumab 400 mg vs Placebo

**Bibliography:** CIMPACT: Lebwohl, M; CIMPASI-1: Gottlieb, A. B.; CIMPASI-2: Gottlieb, A. B; NCT00245765: Reich

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.82</b> (0.74 to 4.52)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 5 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 26.01</b> (11.86 to 90.62)	<b>26 fewer per 1,000</b> (from 91 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## Ustekinumab vs Placebo

**Bibliography:** PHOENIX1: Leonardi, C. L.; PHOENIX1: Lebwohl, M.; PHOENIX2: Papp

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.05</b> (0.60 to 1.92)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 24.74</b> (18.17 to 32.32)	<b>25 fewer per 1,000</b> (from 32 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at der drages nogle konklusioner.

## Brodalumab vs Placebo

**Bibliography:** AMAGINE-1: Papp; A; AMAGINE-2: Lebwohl, M; AMAGINE-3: Lebwohl; NCT00975637: Papp

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brodalumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.99</b> (0.47 to 2.07)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 36.75</b> (26.27 to 50.65)	<b>37 fewer per 1,000</b> (from 51 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.



## Ustekinumab vs Ixekizumab

Bibliography: IXORA-S: Reich et al 2017

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Ixekizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.35</b> (0.10 to 0.88)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.81</b> (0.40 to 1.80)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Dimethylfumarat vs Placebo

**Bibliography:** BRIDGE: Mrowietz

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dimethylfumarat	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR</b> 4.56 (1.92 to 10.83)	<b>5 fewer per 1,000</b> (from 11 fewer to 2 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	--------------------------------------	--	-----------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Der er bekymringer omkring "attrition bias", da der ikke er udført ITT-analyse i studiet men derimod analyse af "full analysis set" (alle patienter, der har modtaget mindst én dosis). Redegørelse for manglende data er ikke eksisterende.

b. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

## Brodalumab vs Ustekinumab

Bibliography: AMAGINE-2: Lebwohl; AMAGINE-3: Lebwohl

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brodalumab	Ustekinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.47</b> (1.21 to 1.90)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**Alvorlige uønskede hændelser (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.94</b> (0.44 to 2.08)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- a. OIS er ikke opfyldt.
- b. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Ustekinumab vs Risankizumab

Bibliography: UItMMA-1 & 2: Gordon 2018.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Risankizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 0.54</b> (0.38 to 0.68)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	--------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.49</b> (0.64 to 3.32)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Ustekinumab vs Secukinumab

**Bibliography:** CLEAR: Thaci 2015, Blauvelt 2017

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.68</b> (0.49 to 0.84)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.88</b> (0.46 to 1.73)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Ixekizumab

Bibliography: UNCOVER 2&3: Griffiths 2015

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Ixekizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 0.32</b> (0.25 to 0.40)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	--------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.80</b> (0.38 to 1.59)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Tildrakizumab

Bibliography: reSRUFACE2: Reich 2017

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Tildrakizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.56</b> (0.39 to 0.80)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 1.06</b> (0.41 to 2.92)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Konfidensintervallet tillader ikke, at der drages nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Infliximab

Bibliography: PIECE: de Vries 2017

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Infliximab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			<b>RR 0.21</b> (0.06 to 0.53)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-----------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er bekymringer om bias grundet manglende blinding.
- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- OIS er ikke opfyldt.



## Etanercept 50 mg vs Apremilast

Bibliography: LIBERATE: Reich 2017

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 50mg	Apremilast	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 1.08</b> (0.60 to 1.93)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-----------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.66</b> (0.19 to 2.35)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## Etanercept 100 mg vs Secukinumab

Bibliography: FIXTURE: Langley 2014

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.41</b> (0.31 to 0.54)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.84</b> (0.36 to 1.86)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Konfidensintervallet tillader ikke, at der drages nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Etanercept 50 mg

Bibliography: Krueger, Papp.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Etanercept 50 mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 1.77 (1.21 to 2.54)	2 fewer per 1,000 (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	--	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- a. Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- b. OIS er ikke nået.

## Adalimumab vs Risankizumab

### Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Risankizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

#### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.61</b> (0.41 to 0.77)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

#### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 1.15</b> (0.49 to 2.67)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Certolizumab 400 mg vs Certolizumab 200 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400mg	Certolizumab 200mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR <b>1.09</b> (0.86 to 1.41)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-----------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			RR <b>2.90</b> (1.05 to 8.62)	<b>3 fewer per 1,000</b> (from 9 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.
- OIS er ikke nået, og der kan derfor ikke konkluderes på effektforskellen.

## Etanercept 100 mg vs Certolizumab 200 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Certolizumab 200mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 1.60 (0.44 to 5.63)	2 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Certolizumab 400 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Certolizumab 400mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 0.57 (0.21 to 1.42)	1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

## 17.1.2 Klinisk spørgsmål 2

### Adalimumab vs Placebo

**Bibliography:** REVEAL: Menter, A ; CHAMPION: Saurat

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

#### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			RR <b>13.80</b> (7.07 to 26.63)	<b>14 fewer per 1,000</b> (from 27 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	---------------------------------------	---	------------------	----------

#### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR <b>1.05</b> (0.39 to 2.76)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie for denne direkte sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.



## Ixekizumab vs placebo

**Bibliography:** UNCOVER-2/3: Griffiths, C. E. M. UNCOVER-1: Gordon, K. B.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ixekizumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 47.02</b> (34.72 to 64.15)	<b>47 fewer per 1,000</b> (from 64 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**SAE (assessed with: RR)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.12</b> (0.61 to 2.16)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Infliximab vs Placebo

**Bibliography:** EXPRESS: Reich; EXPRESS II: Menter, A; IA: Chaudhari, U. SPIRIT: Gottlieb, A. B

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 2.09</b> (0.96 to 5.14)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 5 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 61.59</b> (22.55 to 248.90)	<b>62 fewer per 1,000</b> (from 249 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--------------------------------------	---	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan det udelukkes, at der er en skadelig eller lige god effekt.

## Apremilast vs Placebo

**Bibliography:** ESTEEM 1: Papp; ESTEEM 2: Paul; NCT00773734: Papp; LIBERATE: Reich

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Apremilast	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.97</b> (0.48 to 2.07)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 8.28</b> (4.64 to 16.05)	<b>8 fewer per 1,000</b> (from 16 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan ikke drages konklusioner vedr. den relative effekt.

## Secukinumab vs Placebo

**Bibliography:** FEATURE: Blauvelt, A; FIXTURE: Langley, R; JUNCTURE: Paul. ERASURE: Langley, R.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Secukinumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.09</b> (0.57 to 2.16)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 41.10</b> (28.16 to 62.18)	<b>41 fewer per 1,000</b> (from 62 fewer to 28 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke udelukkes nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Placebo

**Bibliography:** NCT00111449: Tyring, S; NCT00691964: Gottlieb, A. B; Leonardi C. L 2003; Papp 2005; NCT00710580: Strober 2011.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### SAE (assessed with: RR)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.88</b> (0.53 to 1.52)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

### PASI90 (assessed with: RR)

4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 16.51</b> (11.84 to 23.22)	<b>17 fewer per 1,000</b> (from 23 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner
- Der er bekymringer om bias på grund af manglende blinding.

## Etanercept 50 mg vs Placebo

**Bibliography:** Gottlieb, A. B; van de Kerkhof; LIBERATE: Reich; Leonardi, C. L. et al 2003; Papp et al 2005;

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 50mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.67</b> (0.22 to 1.86)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 9.35</b> (5.75 to 15.32)	<b>9 fewer per 1,000</b> (from 15 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	--	--------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at der drages konklusioner vedr. effekt.

## Certolizumab 400 mg vs Placebo

**Bibliography:** CIMPACT: Lebwohl, M; CIMPASI-1: Gottlieb, A. B.; CIMPASI-2: Gottlieb, A. B; NCT00245765: Reich

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 1.70</b> (0.73 to 4.11)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 26.69</b> (10.98 to 80.69)	<b>27 fewer per 1,000</b> (from 81 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Certolizumab 200 mg vs placebo

**Bibliography:** CIMPACT: Lebwohl, M; CIMPASI-1: Gottlieb, A. B.; CIMPASI-2: Gottlieb, A. B

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 200mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.58</b> (0.16 to 1.89)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 24.20</b> (9.79 to 73.72)	<b>24 fewer per 1,000</b> (from 74 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner vedr effekt.



## Ustekinumab vs Placebo

**Bibliography:** PHOENIX1: Leonardi, C. L.; PHOENIX1: Lebwohl, M.; PHOENIX2: Papp

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			<b>RR 0.89</b> (0.56 to 1.47)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 27.87</b> (19.42 to 38.64)	<b>28 fewer per 1,000</b> (from 39 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	--	--------------	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Ustekinumab vs Ixekizumab

Bibliography: IXORA-S: Reich et al 2017

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Ixekizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.79</b> (0.40 to 1.65)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.54</b> (0.34 to 0.73)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Ustekinumab vs Secukinumab

Bibliography: CLEAR: Thaci 2015, Blauvelt 2017

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.83</b> (0.45 to 1.56)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.69</b> (0.43 to 0.93)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Certolizumab 400 mg vs Certolizumab 200 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400mg	Certolizumab 200mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR <b>0.37</b> (0.10 to 0.95)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-----------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			RR <b>0.90</b> (0.65 to 1.26)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- OIS er ikke nået, og der kan derfor ikke konkluderes noget.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Certolizumab 200 mg vs Etanercept 100 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl-1

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 200mg	Etanercept 100mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 0.63 (0.18 to 2.26)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.  
 b. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Etanercept 50 mg vs Etanercept 100 mg

Bibliography: Krueger, Papp

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 50mg	Etanercept 100mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 0.56 (0.39 to 0.82)	1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.  
 b. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Certolizumab 400 mg vs Etanercept 100 mg

Bibliography: CIMPACT: Lebwohl 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certolizumab 400mg	Etanercept 100mg	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			RR 1.76 (0.71 to 4.83)	2 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Etanercept 50 mg vs Apremilast

Bibliography: LIBERATE: Reich 2017

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 50mg	Apremilast	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### SAE (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.66</b> (0.19 to 2.35)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-----------------	----------

### PASI90 (assessed with: RR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 1.08</b> (0.60 to 1.93)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-----------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.

## Etanercept 100 mg vs Secukinumab

Bibliography: FIXTURE: Langley 2014

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**SAE (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 0.84</b> (0.36 to 1.86)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	----------

**PASI90 (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.41</b> (0.31 to 0.54)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner.



## Etanercept 100 mg vs Ixekizumab

Bibliography: UNCOVER 2&3: Griffiths 2015

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etanercept 100mg	Ixekizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

SAE (assessed with: RR)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none			RR <b>0.81</b> (0.38 to 1.52)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	---	------------------	----------

PASI90 (assessed with: RR)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			RR <b>0.32</b> (0.22 to 0.43)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	---	--------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. Baseret på konfidensintervallet kan der ikke drages nogle konklusioner vedr. effekt.

## 17.2 Samlede GRADE-vurderinger for direkte og indirekte sammenligninger

### 17.2.1 Klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Alvorlige uønskede hændelser	PASI90
Direkte sammenligninger:		
Adalimumab - placebo	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Risankizumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Guselkumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 100 mg - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 50 mg - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
ustekinumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Brodalumab - placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Dimethylfumarat - placebo	-	⊕⊕○○ LOW
Ustekinumab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ixekizumab - Ustekinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Risankizumab - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - Ustekinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE

Ixekizumab - Etanercept 100 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Etanercept 100 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Infliximab - Etanercept 100 mg	-	⊕⊕○○ LOW
Apremilast - Etanercept 50 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Secukinumab - Etanercept 100 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg - Etanercept 50 mg	-	⊕⊕○○ LOW
Adalimumab - Risankizumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 400 mg - Certolizumab 200 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Etanercept 100 mg - Certolizumab 400 mg	⊕⊕○○ LOW	-
Etanercept 100 mg - Certolizumab 200 mg	⊕⊕○○ LOW	-
Indirekte sammenligninger		
Adalimumab - Guselkumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Ixekizumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Tildrakizumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Infliximab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Apremilast	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Secukinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Etanercept 100 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Etanercept 50 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Ustekinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adalimumab - Brodalumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE

Adalimumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Risankizumab - Guselkumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Tildrakizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Etanercept 100 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Risankizumab - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Risankizumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Ixekizumab - Tildrakizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW

Tildrakizumab - Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Tildrakizumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Infliximab - Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab - Dimethylfumarat	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW
Apremilast - Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast - Etanercept 100 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Apremilast - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH

Apremilast - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast - Dimethylfumarat	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW
Secukinumab - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Etanercept 100 mg - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Etanercept 50 mg - Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg - Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Certolizumab 400 mg - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Certolizumab 200 mg - Ustekinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg - Brodalumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Ustekinumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Brodalumab - Dimethylfumarat	-	⊕⊕○○ LOW
Etanercept 100 mg - Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	-

Infliximab - Etanercept 100mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	-
Etanercept 100 mg - Certolizumab 400 mg	-	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg - Certolizumab 200 mg	-	⊕⊕⊕○ MODERATE

### 17.2.2 Klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Alvorlige uønskede hændelser	PASI90
Direkte sammenligninger:		
Certolizumab 400 mg vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 100 mg vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Secukinumab vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ixekizumab vs placebo	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Adalimumab vs placebo	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ustekinumab vs Ixekizumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ustekinumab vs Secukinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 200 mg vs Etanercept 100mg	⊕⊕○○ LOW	-
Certolizumab 400 mg vs Certolizumab 200mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Certolizumab 400 mg vs Etanercept 100mg	⊕⊕○○ LOW	-
Etanercept 50 mg vs Etanercept 100mg	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW

Etanercept 50 mg vs Apremilast	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Etanercept 100 mg vs Secukinumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Indirekte sammenligninger		
Ustekinumab vs Certolizumab 200 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Certolizumab 400 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Etanercept 100 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ustekinumab vs Etanercept 50 mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Ustekinumab vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 200 mg vs Etanercept 50mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs Etanercept 100mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 200 mg vs Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 200 mg vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 400 mg vs Etanercept 50mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg vs Etanercept 100mg	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Certolizumab 400 mg vs Secukinumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH



Certolizumab 400 mg vs Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Certolizumab 400 mg vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 50 mg vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Etanercept 50 mg vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg vs Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Etanercept 100 mg vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Secukinumab vs Apremilast	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Secukinumab vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Apremilast vs Infliximab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Apremilast vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Infliximab vs Ixekizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Infliximab vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ixekizumab vs Adalimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE