

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til psoriasisartrit

Prio



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 29. marts 2023

Dokumentnummer 168898

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. marts 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Baggrund	5
3.	Introduktion	5
3.1	Psoriasisartrit	5
3.2	Behandling af psoriasisartrit	6
3.3	Lægemidlerne	9
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	12
4.1	Kliniske spørgsmål	12
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1	13
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2	13
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3	14
4.1.4	Klinisk spørgsmål 4	15
4.2	Valg af effektmål	16
4.2.1	Kritiske effektmål – klinisk spørgsmål 1 og 2	19
4.2.2	Vigtige effektmål spørgsmål 1 og 2	21
4.2.3	Kritiske effektmål – klinisk spørgsmål 3 og 4	22
4.2.4	Vigtige effektmål – klinisk spørgsmål 3 og 4	22
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	22
4.3.1	Patientværdier og præferencer	22
4.3.2	Behandling af PsA med uveitis og inflammatorisk tarmsygdom	23
4.3.3	Kombinationsbehandling med cDMARD	23
5.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	23
5.1	Monitorering af effekt	23
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	23
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser	24
7.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	25
7.1	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	25
7.2	Udvælgelse af litteratur	26
8.	Kvalitetsvurdering	27
9.	Databehandling og analyse	27
10.	Referencer	28
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
12.	Versionslog	33



1. Begreber og forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	Biologisk DMARD
CASPAR:	<i>CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis</i>
csDMARD:	Konventionel DMARD
CRP:	C-reaktivt protein
DMARD:	Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus kinase
LDA	<i>Low Disease Activity</i>
MCS:	Mentale komponent score (<i>Mental component score</i>)
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
mTSS	<i>Modified Total Sharp Score</i>
NSAID:	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PCS:	Fysiske komponent score (<i>Physical component score</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PsA:	Psoriasisartrit
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin



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



2. Baggrund

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

Baggrunden for Medicinrådets beslutning for udarbejdelse af behandlingsvejledningen er:

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

Fagudvalget ønsker i arbejdet med behandlingsvejledningen desuden at belyse følgende:

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

3. Introduktion

3.1 Psoriasisartrit

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



Sygdommen er multifaktoriel og betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [7].

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

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

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

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

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

3.2 Behandling af psoriasisartrit

Psoriasisartrit behandles af reumatologer. Ved psoriasis med ledgener, hvor psoriasis er dominerende, behandles sygdommen af dermatologer.

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

Farmakologisk behandling omfatter smertestillende behandling med paracetamol, NSAID, glukokortikoid behandling lokalt i led og lokalt for hudsymptomer samt sygdomsmodificerende behandling (disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) ved betydelig affektion af led [8]. DMARDs inddeles i 3 kategorier:

- Konventionelle (conventional synthetic: cs)



- Biologiske (biological: b)
- Targeteret (targeted synthetic: ts).

Denne behandlingsvejledning omfatter alene bDMARDs og tsDMARDs, hvor sidstnævnte omfatter JAK-hæmmere og en phosphodiesterase 4 (PDE4)-hæmmer.

DMARDs gives ved betydelig affektion af led. Behandlingsalgoritmen er vist i figur 1.

Methotrexat (MTX) anvendes sædvanligvis som førstevalg i dansk klinisk praksis, alternativt vil leflunomid kunne anvendes [16].

Behandlingens mål er remission eller LDA indenfor 3-6 måneder efter opstart eller skift af behandling. Der anbefales tæt monitorering indtil dette er opnået.

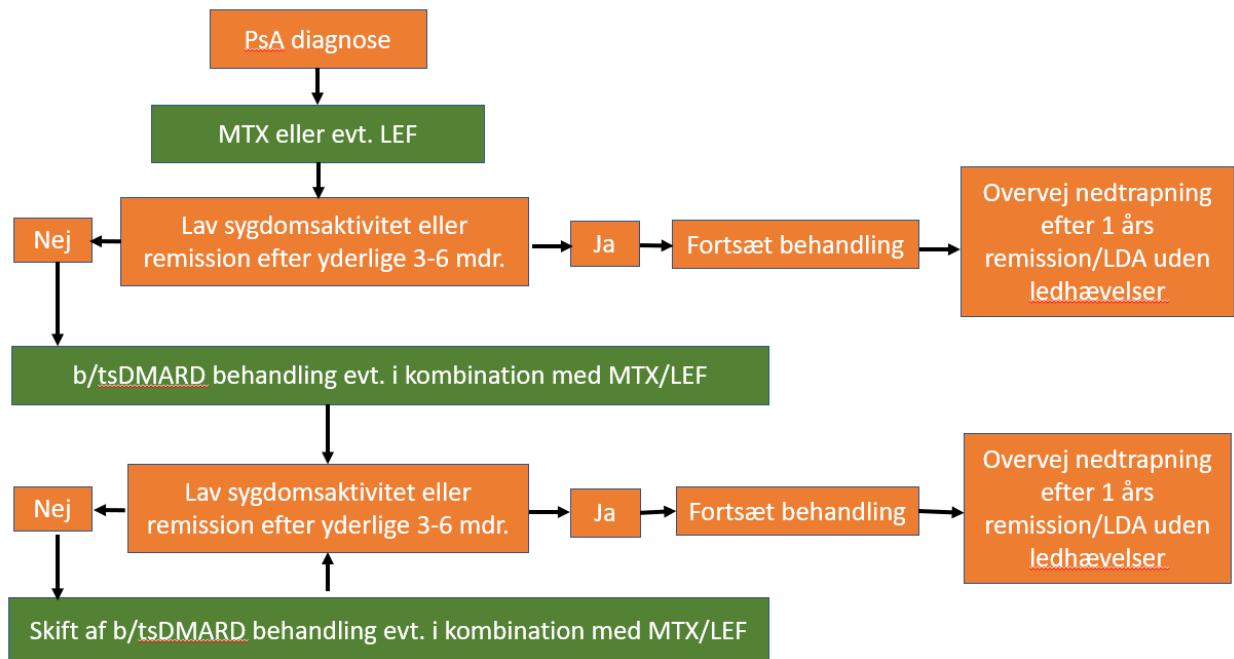
Ved utilstrækkelig effekt MTX eller leflunomid (remission eller LDA) kan biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Hos patienter, der tolererer csDMARD, kan dette fortsættes under b/tsDMARDs [16].

Kriterierne for at indlede b/tsDMARD behandling omfatter sygdomsaktivitet og utilstrækkeligt respons på csDMARD, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med deltagelse af speciallæger i reumatologi [17].

Hos patienter, som ved debut af sygdom har betydelig ledaffektion (mere end fire led), kan bDMARDs eller tsDMARDs påbegyndes som den første behandling [8].

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

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



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

Figur 1. Behandling af psoriasisartrit [16].

Medicinerådets lægemiddelrekommendation fra 2017 for biologisk behandling af PsA, som er baseret på en behandlingsvejledning udarbejdet i regi af RADS, er delt op i behandling til flere forskellige patientgrupper, afhængigt af om patienten samtidig har moderat til svær plaque psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa) [18]. I lægemiddelrekommendationen er syv lægemidler ligestillet til behandling af patienter med PsA uden moderat til svær psoriasis, som ikke tidligere har været behandlet med biologiske lægemidler. Af de ligestillede lægemidler er fem lægemidler TNF-hæmmere, mens to er IL-17A-hæmmere.

For lægemidler i 1. linjebehandling til PsA er TNF-hæmmeren adalimumab på nuværende tidspunkt det billigste lægemiddel og dermed førstevalg ved behandling af alle patientpopulationerne, som er kandidater til b/tsDMARD behandling inden for PsA [18]. Hvis en patient oplever behandlingssvigt ved behandling med en TNF-hæmmer, kan patienten godt have effekt af en ny TNF-hæmmer eller af et lægemiddel med en anden virkningsprofil. Hvis patienten har oplevet aftagende respons ved behandling med to TNF-hæmmere (sekundært svigt), eller hvis patienten har haft manglende respons fra start (primært svigt), kan et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme overvejes [17].

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



3.3 Lægemidlerne

bDMARDs

Lægemidlerne *adalimumab*, *certolizumab pegol*, *golimumab* og *infliximab* er antistoffer, der specifikt binder cytokinet TNF. *Etanercept* hæmmer TNFs binding til celleoverfladen. Alle hindrer stimulation af immunologiske målceller og udvikling i den autoimmune inflammation [19].

Bimekizumab, *ixekizumab* og *secukinumab* er anti-IL-17 behandling, der neutraliserer komplekser bestående af IL-17. Antistoffet bimekizumab binder til cytokin IL-17A, IL-F og IL-17AF, ixekizumab binder sig til IL-17A og IL-17A/F, og secukinumab binder sig til IL-17A. Det forhindrer derved, at IL-17A bidrager til immunaktivering og reducerer det inflammatoriske respons lokalt i huden og i leddene [20].

Antistofferne *guselkumab*, *ustekinumab* og *risankizumab* er anti-IL-12 og anti-IL-23 behandling. Ustekinumab binder sig til cytokinerne IL-12 og IL-23. Det forhindrer derved, at IL-12 og IL-23 bidrager til immunaktivering. Guselkumab og risankizumab binder selektivt til proteinet IL-23 med høj specificitet og affinitet. Ved plaque psoriasis ses forhøjede IL-23-niveauer i huden, og bioaktiviteten af IL-23 hæmmes ved at lægemidlerne blokerer IL-23-afhængig celledsignaler og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner [20].

Co-stimulationshæmmeren *abatacept* er et fusionsprotein bestående af den ekstracellulære del af CTLA4. Abatacept hæmmer co-stimulation og dermed effekt af antigen præsentation [20].

tsDMARDs

De selektive Janus kinase (JAK)-hæmmere omfatter *tofacitinib* og *upadacitinib*. De hæmmer primært JAK1 og JAK1/3. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen i beskadigelse af leddene.

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

Administrationsformer

JAK-hæmmere administreres som tabletter. Alle de øvrige lægemidler administreres intravenøst eller subkutant. Ved subkutan behandling anvender patienten pen eller sprøjte fra 2 gange ugentligt til 1 gang om måneden. Størstedelen af patienter behandles med pen.

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



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

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen til voksne med psoriasisigt.

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA24	Abatacept (Orencia)	+/- MTX	<u>Subkutant regime</u> 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 <u>Alternativt: Intravenøst regime</u> Induktionsdosis uge 0: Patientvægt ≤ 60 kg: 500 mg, Patientvægt > 60 < 100 kg: 750 mg Patientvægt ≥ 100 kg: 1000 mg Herefter administreres ovenstående vægtjusterede induktionsdosis i uge 2 og 4, og herefter hver 4. uge	Co-stimulations-hæmmer
L04AA29	Tofacitinib (Xeljanz)	+ MTX	Tablet, 5 mg to gange dagligt, eller depottablet 11 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer
L04AA32	Apremilast (Otezla)	+/- MTX	Tablet, 10 mg morgen på dag 1, herefter titreres op med 10 mg pr. dag til vedligeholdelsesdosis på 30 mg x 2 på dag 6	PDE4-hæmmer
L04AA44	Upadacitinib (Rinvoq)	+/- MTX	Tablet, 15 mg én gang dagligt	JAK-hæmmer
L04AB01	Etanercept (Benepali, Enbrel, Erelzi)		<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 25 mg to gange ugentligt, eller 50 mg én gang ugentligt	TNF-hæmmer
L04AB02	Infliximab (Flixabi, Remicade, Remsima, Zessly)	+/- MTX	<u>Intravenøst regime:</u> 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 5 mg/kg hver 8. uge	TNF-hæmmer
L04AB04	Adalimumab (Amgevita, Humira, Hyrimoz, Imraldi)		<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 40 mg hver 2. uge	TNF-hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AB05	Certolizumab pegol (Cimzia)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge Ved bekræftet klinisk respons kan 400 mg hver 4. uge overvejes	TNF-hæmmer
L04AB06	Golimumab (Simponi)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dato i måneden	TNF-hæmmer
L04AC05	Ustekinumab (Stelara)	+/- MTX	<u>Subkutant regime:</u> Legemsvægt ≤ 100 kg. 45 mg s.c. efterfulgt af en dosis på 45 mg i uge 4 og derefter hver 12. uge. Legemsvægt > 100 kg kan der alternativt gives en dosis på 90 mg	Interleukin 12 og 23- hæmmer
L04AC10	Secukinumab (Cosentyx)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 150 mg ugentligt i uge 0-4, herefter en gang hver måned Dosis kan evt. øges til 300 mg. Ved samtidig moderat til svær plaque psoriasis eller patienter, som har responderet utilstrækkelig på anti- TNF-alfa behandling, er dosis 300 mg fra behandlingsstart.	Interleukin-17A-hæmmer
L04AC13	Ixekizumab (Taltz)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver 4. uge PsA med moderat-til svær psoriasis: 160 mg uge 0, herefter 80 mg hver. 2 uge til og med uge 12, herefter 80 mg. Hver 4. uge	Interleukin-17A hæmmer
L04AC16	Guselkumab (Tremfya)	+/- MTX	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 100 mg uge 0 og 4, herefter 100 mg hver 8. uge 100 mg hver 4. uge kan overvejes ved klinisk vurderet høj risiko for ledskade	Interleukin-23 hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	+/- csDMARD	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AC18	Risankizumab (Skyrizi)	+/- MTX	<u>Subkutan regime, sprøjte/pen:</u> 150 mg uge 0 og 4, herefter 150 mg hver 12. uge	Interleukin-23 hæmmer
L04AC21	Bimekizumab (Bimzelx)	+/- MTX	<u>Subkutan regime, sprøjte/pen:</u> 160 mg hver 4. uge PsA med moderat-til-svær psoriasis: 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16 herefter hver 8. uge	Interleukin- 17A-hæmmer

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

4.1 Kliniske spørgsmål

I den nuværende behandlingsvejledning udarbejdet i regi af RADS i 2017 er behandlingen delt op i seks patientpopulationer, afhængigt af om patienten samtidig har moderat til svær plaque psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom.

Fagudvalget ønsker i den nye behandlingsvejledning at opdele patienterne i fire populationer hhv. b/tsDMARD behandlingsnaive og behandlingserfarne og hhv. patienter med og uden moderat til svær psoriasis. Baggrunden er, at populationerne uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom er forholdsvis små, og der kun er evidens tilgængelig for få af lægemidlerne for disse populationer. I efterlevelseshøjden i Medicinrådets anbefalinger kan der tages hensyn til disse patienter.

Herudover finder fagudvalget det relevant at skelne mellem b/tsDMARD behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter, da det er velkendt, at et lægemiddel har effekt i en længere periode, jo tidligere i sygdomsforløbet det enkelte lægemiddel har været anvendt [21].

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



4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Interventioner

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

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes og med placebo.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

**Intervention**

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

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3. 2

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.3 Klinisk spørgsmål 3

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

Population

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

Intervention

abatacept
adalimumab
apremilast
bimekizumab
certolizumab pegol
etanercept
golimumab
guselkumab
infliximab
ixekizumab,



risankizumab
secukinumab
tofacitinib
upadacitinib
ustekinumab

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes og med placebo.

Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.4 Klinisk spørgsmål 4

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

Population

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

Intervention

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

Oplysninger om doseringer/doseringsintervaller er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.



Lægemidlerne vil blive sammenlignet i de doseringer/doseringsintervaller, der er angivet i Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt afsnit 4.1 og Tabel 4.2.

For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF. Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinerådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.



Tabel 4.1. Effektmål for klinisk spørgsmål 1 og 2 (PsA uden moderat til svær psoriasis). For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet, ledaffektion			
ACR50	Kritisk	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 Efter 24 uger	15 %-point
SvdH	Vigtig	Andel patienter uden progression jf. SvdH Efter 12 måneder	10 %-point
MDA	Vigtig	Andel patienter der opnår MDA Efter 24 uger	15 %-point
DAPSA	Vigtig	Andel patienter, der opnår DAPSA remission (<= 4) Efter 24 uger.	15 %-point
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi subdomæne Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, fysisk komponent summary	7,8-point 3,1-point 7,2-point

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



Tabel 4.2. Effektmål for klinisk spørgsmål 3 og 4 (PsA med moderat til svær psoriasis). For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet, ledaffektion			
ACR50	Kritisk	Andel patienter der oplever respons på ACR50 Efter 24 uger	15%-point
SvdH	Vigtig	Andel patienter uden progression jf. SvdH Efter 12 måneder	10%-point
MDA	Vigtig	Andel patienter der opnår MDA Efter 24 uger	15% point
DAPSA	Vigtig	Andel patienter der opnår DAPSA remission (<= 4) Efter 24 uger.	15% point
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Andel patienter der oplever alvorlige bivirkninger	5%-point
Bivirkninger	Kritisk	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi subdomæne Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, fysisk komponent summary	7,8 point 3,1 point 7,2 point
PASI 90	Vigtig	Andel patienter der opnår respons	10%-point

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



4.2.1 Kritiske effektmål – klinisk spørgsmål 1 og 2

Sygdomsaktivitet – ledaffektion

Fagudvalget finder, at sygdomsaktivitet ift. ledaffektion er et kritisk effektmål, da patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [22,23]. Medicinrådet betragter sygdomsaktivitet som et selvstændigt kritisk effektmål og ikke som et surrogat for livskvalitet. Sygdomsaktivitet kan bl.a. måles ved de kompositte værktøjer American College of Rheumatology (ACR), Minimal Disease Activity (MDA), Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) og Sharp-van der Heijde Score modified for psoriasis ((SvdH)). Medicinrådet ønsker som et kritisk effektmål et mål, som vægter ledsymptomer højt og vælger hertil ACR50-respons. Endvidere er ACR50 det hyppigst anvendte primære effektmål i PsA-studier. Effektmålet MDA, som omhandler flere domæner (hud og enteser), effektmålet DAPSA, der anvender 66-ledscore, samt SvdH, der vurderer leddestruktion, vælges som vigtige effektmål (se 4.2.2.)

ACR50

En patient opnår et ACR50-respons, hvis der opnås en 50 %-forbedring i antallet af hævede og ømme led (28-ledscore) samt en 50 % forbedring i 3 ud af de følgende 5 parametre: Patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Visual Assessment Scale (VAS)-global (0-100 mm), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VA- behandler), HAQ-DI-score, som måler patientens funktionsniveau, og C-Reaktivt Protein (CRP). Medicinrådet vurderer, at 50 % forbedring er relevant for patienten og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.

Medicinrådet vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter efter 24 uger, der opnår ACR50, er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler til PsA [24–26]. Fagudvalget vil også vurdere eventuelle data med længere opfølgning som et supplement.

Bivirkninger

Medicinrådet vægter effektmålet bivirkninger som kritisk for vurderingen af lægemidlernes værdi.

Alvorlige bivirkninger

Fagudvalget ønsker data på alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions, SAR*), da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression. Medicinrådet vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol vedr. tidligere vurderinger [26].

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinrådet ønsker at foretage en gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler for at vurdere bivirkningernes type, reversibilitet og betydning for patienterne.



Medicinerådet vil gennemgå bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så forskelle mellem lægemidler kan vurderes.

Medicinerådet lægger særlig vægt på risikoen for alvorlige infektioner herunder svampeinfektioner, malignitet og kardiovaskulær hændelser. Særligt for JAK-hæmmere har Medicinerådet tidligere udtrykt en bekymring for den øgede risiko for lungeemboli, venøs tromboemboli (VTE) og for alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med JAK-hæmmere [26]. EMAs sikkerhedskomiteé PRAC har i den forbindelse udtalt, at sikkerhed omkring JAK-hæmmere skal vurderes ud fra en formodning om, at der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere [27]. Derfor ønsker fagudvalget i gennemgangen af JAK-hæmmers bivirkningsprofil en redegørelse for, om der er fremkommet nye data, der kan belyse, om der er forskel mellem JAK-hæmmerne.

Slutteligt ønsker Medicinerådet at vurdere lægemidlernes toksicitet ift. graviditet og amning.

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Patienter med PsA er ofte mærket af deres sygdom både fysisk og mentalt, og det er derfor af stor betydning, om et nyt lægemiddel kan afhjælpe dette. På baggrund heraf betragter Medicinerådet livskvalitet som et kritisk effektmål.

Medicinerådet ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36 (Short Form 36), som er det livskvalitetsmål, der er anvendt i de fleste gigt-studier og som er valideret for PsA [28]. SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner (subdomæner): fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og generelt helbred. Derudover kan to sammenfattede scores også opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren måles på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet [29].

I kliniske studier bliver livskvalitet ofte opgjort på de individuelle subdomæner eller de to sammenfattede scorer fremfor på en global score for SF-36. Fagudvalget ønsker data på subdomænet energi (vitality) og de to sammenfattede scorer for mental sundhed og fysiske komponenter, da disse betragtes som særlig vigtige parametre i patienternes livskvalitet. Inden for kronisk leddegigt er der for subdomænet energi og for den sammenfattede score for mental sundhed blevet rapporteret mindste klinisk relevante forskelle på hhv. 7,8 og 3,1 point [29]. Ligeledes inden for kronisk leddegigt er der for den sammenfattede score for fysiske komponenter blevet rapporteret en mindste klinisk relevant forskel på 7,2 point [30]. Fagudvalget finder, at disse mindste klinisk relevante forskelle rapporteret for kronisk leddegigt også kan anvendes inden for PsA.



4.2.2 Vigtige effektmål spørgsmål 1 og 2

Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvDH)

Medicinrådet ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Medicinrådet ønsker at benytte Sharp-van der Heijde Score modified for PsA (SvDH), som er udviklet til scoring af patienter med PsA. SvDH, som er en modificeret udgave af Total Sharp Score [31]. SvDH evaluerer i alt 52 led for (28 led i hænder, 12 led hhv. håndled og fædder) for henholdsvis erosioner (0-5) samt ledspalteafsmalning (0-4). SvDH-scoren rangerer således fra 0 til 528.

Medicinrådet vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter uden progression, dvs. fravær af radiologiske ændringer, jf. mTSS, efter minimum 12 måneder er klinisk relevant. Data med længst mulig opfølgningstid vil blive anvendt. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler til PsA [24–26].

Minimal Disease Activity (MDA)

Effektmålet Minimal Disease Activity (MDA) indeholder syv psoriasisartrit domæner, som skal bedømmes [32]. En patient opnår MDA, hvis fem ud af de følgende syv kriterier er opfyldt: 1) antal ømme led ≤ 1 , 2) antal hævede led ≤ 1 , 3) Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≤ 1 eller udbredt på kropsareal $\leq 3\%$, 4) patientens vurdering af smerte ≤ 15 (0-100 mm) på smerteskala (visual analog score (VAS)), 5) patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Global VAS-skala) ≤ 20 (0-100 mm), 6) Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) $\leq 0,5$ og 7) antal ømme senetilhæftninger (entheser) < 1 .

MDA indeholder en del af de samme komponenter som ACR50. Medicinrådet vurderer derfor i lighed med ARC50, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter efter 24 uger, der opnår MDA, er klinisk relevant.

Fagudvalget vil også vurdere eventuelle data med længere opfølgning som et supplement.

DAPSA-remission

Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) er et effektmål, som både anvendes i klinisk praksis og i forskningen. DAPSA er et sammensat effektmål, der beregnes som summen af antal ømme led, antal hævede led, patientens vurdering af smerte på VAS-skala (0-10 cm), patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (*Global VAS* skala 0-10 cm), og C-reaktivt protein (CRP) (mg/dL) [33].

DAPSA indeholder en del af de samme komponenter som ACR50. Medicinrådet vurderer derfor i lighed med ARC50, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter efter 24 uger, der opnår MDA, er klinisk relevant. Fagudvalget vil også vurdere eventuelle data med længere opfølgning som et supplement.



4.2.3 Kritiske effektmål – klinisk spørgsmål 3 og 4

Samme effektmål som spørgsmål 1 og 2. Se beskrivelse og rationale under afsnittet '*kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1 og 2*'.

4.2.4 Vigtige effektmål – klinisk spørgsmål 3 og 4

Samme effektmål som spørgsmål 1 og 2. Se beskrivelse og rationale under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1 og 2*'. Herudover:

PASI90

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72, hvor en højere score betyder sværere grad af psoriasis. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, og fagudvalget ønsker derfor at se data på PASI90, som reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. Fagudvalget betragter effektmålet som vigtigt hos patienter med moderat til svær psoriasis. I kliniske studier af lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet til moderat til svær psoriasis (brodalumab, certolizumab pegol, guselkumab og tildrakizumab), opnår ca. 35-70 % af patienterne PASI90 ved uge 12-16. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem intervention og komparator på 10 % er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets vurderinger ved psoriasisbehandling [34].

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet vurderer, at følgende forhold kan have betydning for valget mellem lægemidlerne, og Medicinrådet vil derfor vil tage dem i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

- Kontraindikationer
- Forholdsregler i forhold til bivirkninger infektioner inkl. svampeinfektioner, maglinitetsudvikling og kardiovaskulær risiko
- Interaktioner med vacciner
- Forhold vedr. reproduktion (fertilitet, graviditet og amning).

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning men tager udgangspunkt i de fremkomne studier, den nationale behandlingsvejledning og fagudvalgets kliniske erfaring.

4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering. Særlig vil patientens præferencer for forskellige administrationsformer blive beskrevet.



Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4.3.2 Behandling af PsA med uveitis og inflammatorisk tarmsygdom

Dette afsnit beskriver, hvilke forhold, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne ved PsA med uveitis og inflammatorisk tarmsygdom.

Beskrivelse vil tage udgangspunkt i guidelines og reviews. Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning på emnet.

4.3.3 Kombinationsbehandling med cDMARD

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

Beskrivelse vil tage udgangspunkt i guidelines, reviews og fagudvalgets klinisk erfaring. Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning på emnet.

5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne i større grad være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

5.1 Monitorering af effekt

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

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

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

Vedr. behandlingsskift vil Medicinrådet belyse, i hvilke tilfælde det er muligt at behandle sekventielt med samme virkningsmekanisme. Sekventiel behandling med samme



virkningsmekanisme vil sige, at der efter behandlingssvigt med et lægemiddel genbehandles med et andet lægemiddel, som har samme virkningsmekanisme som det første. Dette vil blive belyst i forhold til:

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

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

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådets sekretariat sammen med fagudvalget en omkostningsanalyse. I omkostningsanalyserne indgår omkostninger til ressourceforbrug, der er forskellige ved de ligestillede lægemidler, hvilket fx kan være monitorering, utensilier og personalets tidsforbrug.

Medicinrådet anvender en omkostningsanalyse til at tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i rekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Medicinrådet ønsker at vurdere samtlige lægemidler på en tidshorisont på 18 måneder.



7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil gennemgå EULARs guideline [15], som øvrige guidelines tager udgangspunkt i.

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

7.1 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil foretage en systematisk søgning efter systematiske reviews (som regel metaanalyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCTs)) og efterfølgende primærlitteratur.

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinrådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne (se tabel 3.1). Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinrådets



kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Publicerede abstract med længere opfølgning end i de primære artikler.

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm studier.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINEMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



10. Referencer

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



- Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(10):1389–96.
12. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91–102.
 13. Sunkureddi P, Doogan S, Heid J, Benosman S, Ogdie A, Martin L, et al. Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(5):638–47.
 14. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1591–7.
 15. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M de, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):700–12.
 16. Høringsforslag til National Behandlingsvejledning NBV til psoriasisartrit [internet]. [citeret 3. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fdanskreumatologi.dk%2Fwp-content%2Fuploads%2F2023%2F02%2FNBV-PsA-2022-enderlig-til-kommentering-I-DRS-og-gigtforeningen-opdaterede-referencer.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
 17. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA). 2017.
 18. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit. 2022.
 19. TNF-hæmmere (biologiske antireumatika) - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk [internet]. [citeret 14. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315408>
 20. pro.medicin.dk – information om medicin [internet]. [citeret 14. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/>
 21. Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA) [internet]. [citeret 15. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4359/bgn-psa-31-237697.pdf>



22. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):25.
23. Coates LC, Orbai A-M, Morita A, Benichou O, Kerr L, Adams DH, et al. Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity. *BMC Rheumatol.* 2018;2:24.
24. Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab som mulig standardbehandling til psoriasisartrit [internet]. [citeret 8. februar 2023]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/pysky5lr/medicinraadets-anbefaling-vedr-ixekizumab-til-psa-vers-1-0_adlegacy.pdf
25. Medicinrådets anbefaling vedrørende tofacitinib som mulig standardbehandling til psoriasisartrit [internet]. [citeret 8. februar 2023]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ha1h3wry/medicinraadets-anbefaling-vedr-tofacitinib-til-psa-vers-1-0_adlegacy.pdf
26. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende guselkumab til behandling af psoriasisartrit [internet]. [citeret 8. februar 2023]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/mn2limqe/medicinr%C3%A5dets_protokol_for_vurdering_vedr-_guselkumab_til_psoriasisartrit-vers-_1-0_adlegacy.pdf
27. EMA. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [internet]. European Medicines Agency. 2022 [citeret 17. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
28. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(3):511–7.
29. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware Jr. JE. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(7):1478–87.
30. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care & Research.* 2014;66(12):1783–9.



31. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):18.
32. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol.* 2018;45(1):6–13.
33. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S48-50.
34. Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. [citeret 14. februar 2023]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/koeht1p4/medicinraadets-protokol-for-en-behandlingsvejledning-vedr-laegemidler-til-psoriasis-vers-11_adlegacy.pdf



11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svenwson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. Reservelæge</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet