

# Medicinrådets vurdering vedrørende upadacitinib til behandling af psoriasisartrit



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder (gældende for lægemidler, hvor en foreløbig ansøgning er indsendt inden 31. dec. 2020).

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	26. januar 2022
Dokumentnummer	133394
Versionsnummer	1.2



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Psoriasisartrit .....	6
3.2	Upadacitinib .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur .....	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	24
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.2.1	Litteratur .....	25
5.2.2	Databehandling og analyse.....	30
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	30
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	31
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	40
<b>6.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>46</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>48</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>49</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	49
	Bilag 2: GRADE.....	53



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til patienter med psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for en forudgående behandling med et konventionelt sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel.

Til patienter uden forudgående behandling med biologiske/targeterede syntetiske antireumatiske lægemidler vurderer Medicinrådet, at upadacitinib ingen dokumenteret merværdi har sammenlignet med adalimumab.

Til patienter, som tidligere har modtaget behandling med biologiske/targeterede syntetiske antireumatiske lægemidler, vurderer Medicinrådet, at den samlede værdi af upadacitinib sammenlignet med ixekizumab ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den indirekte sammenligning tyder på, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår sygdomsaktivitet, livskvalitet eller alvorlige uønskede hændelser. Resultaterne skal dog tages med forbehold, da patienter med psoriasisartrit er en heterogen patientpopulation, hvilket betyder, at sammenligninger på tværs af studier generelt er behæftet med usikkerhed. Derfor finder Medicinrådet, at det indirekte sammenligningsgrundlag er utilstrækkelig til at drage konklusioner i forhold til effekt og bivirkninger.

Medicinrådet understreger, at der er øget opmærksomhed på sikkerheden ved behandling med JAK-hæmmere. Før dette er afklaret nærmere, vil Medicinrådet ikke tage stilling til, om upadacitinib kan ligestilles med de øvrige biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til disse patientgrupper.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2022



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

---

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ACR50:</b>	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
<b>bDMARD:</b>	<i>Biologisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CRP:</b>	C-reaktivt protein
<b>csDMARD:</b>	<i>Konventionel Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
<b>DANBIO:</b>	Dansk Reumatologisk Database
<b>DMARD:</b>	<i>Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)</i>
<b>EMA:</b>	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>GRADE:</b>	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IL-17:</b>	Interleukin 17
<b>IL-23:</b>	Interleukin 23
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>mTSS:</b>	<i>Modified Total Sharp Score</i>
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>PASI:</b>	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
<b>PsA:</b>	Psoriasisartrit
<b>RCT:</b>	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SF-36:</b>	Short Form 36
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>tsDMARD:</b>	<i>Targeteret syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
<b>VAS:</b>	<i>Visual Assessment Scale</i>
<b>VTE:</b>	Venøs tromboemboli



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af upadacitinib (Rinvoq®) til psoriasisartrit er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Abbvie. Medicinrådet modtog ansøgningen den 25. august 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har upadacitinib sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA?
2. Hvilken værdi har upadacitinib sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA?

### 3.1 Psoriasisartrit

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

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

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

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



## 3.2 Upadacitinib

Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK) inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen og i den beskadigelse af leddene, som finder sted ved PsA.

Der er tale om en indikationsudvidelse til PsA med følgende EMA-indikation:

*Upadacitinib er indiceret til aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for et eller flere sygdomsmodificerende anti-reumatiske lægemidler (DMARD'er). Upadacitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.*

Den anbefalede daglige dosis af upadacitinib er 15 mg oralt. Lægemidlet er formuleret som en depottablet.

Upadacitinib er i forvejen indiceret til behandling af kronisk leddegigt, og Medicinrådet anbefalede det som mulig standardbehandling i september 2020 [16]. Sideløbende med denne vurdering er Medicinrådet ved at vurdere upadacitinib til patienter med ankyloserende spondylitis (AS).

## 3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer som beskrevet i afsnit 3.1.

Behandlingsmålet er, at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt og helst remission, så symptomer og inflammation er kontrollerede. Dette er bl.a. for at optimere patientens livskvalitet og sociale liv, forhindre progredierende strukturelle ledskaeder og bevare så højt funktionsniveau som muligt.

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

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





Medicinerådets nuværende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA [18] 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). Flere af lægemidlerne er godkendt til både PsA og en eller flere af de nævnte indikationer, hvilket har betydning for, hvilke lægemidler der anvendes til de relevante patientgrupper.

TNF-hæmmeren adalimumab er p.t. billigst og dermed førstevalg for behandling af alle patientpopulationerne inden for PsA [18]. Jf. RADS' baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af PsA udelukker behandlingssvigt ved anvendelse af en TNF-hæmmer ikke muligheden for effekt af en ny TNF-hæmmer eller lægemidler med anden virkningsprofil. Efter svigt af to effektfulde TNF-hæmmere (sekundært svigt) eller ved manglende respons fra start (primært svigt) kan et lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes [19]. Ixekizumab, som er en IL-17A-hæmmer, er p.t. det lægemiddel der anvendes efter forudgående behandling med TNF-hæmmer [18].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 2.560 patienter i biologisk behandling for PsA, hvoraf ca. 330 patienter startede på biologisk behandling (behandlingsnaive), og ca. 860 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne). Tallene dækker over alle PsA-patienter inkl. dem, der har følgesygdommene uveitis og inflammatorisk tarmsygdom.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende upadacitinib til psoriasisartrit beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

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



## 5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har upadacitinib sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA?*

### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på publikationen af McInnes et al. 2021 [20], der er angivet i protokollen. Derudover har Medicinrådet suppleret med data med længere opfølgningstid (McInnes et al. 2021, konference abstrakt [21]) samt EMAs EPAR og produktresuméerne for upadacitinib [22,23] og adalimumab [24].

**Table 1. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
McInnes et al. 2021 [20]	SELECT-PsA 1	NCT03104400	Behandlings-naive patienter med aktiv psoriasis-artrit	Upadacitinib 15 mg (p.o.) dagligt vs. adalimumab 40 mg (s.c.) hver anden uge
McInnes et al. 2021, konference abstrakt [21]				Upadacitinib 15 mg (p.o.) dagligt vs. placebo
				Upadacitinib 30 mg (p.o.) dagligt vs. adalimumab 40 mg (s.c.) hver anden uge
				Upadacitinib 30 mg (p.o.) dagligt vs. placebo

#### SELECT-PsA 1

SELECT-PsA 1 var et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie i patienter med aktiv PsA, som ikke havde opnået tilstrækkeligt effekt ved behandling med minimum ét csDMARD. SELECT-PsA 1 undersøgte effekt og sikkerhed af upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo og adalimumab. Studiet inkluderede voksne patienter, som var diagnosticeret med PsA og nuværende eller tidligere plaque psoriasis. Patienter skulle have mindst tre hævede led (af 66 undersøgte) og mindst 3 ømme led (af 68 undersøgte), tilstedeværelse af en eller flere erosioner i hænder eller fødder (bestemt radiologisk) eller et forhøjet niveau af C-reaktivt protein (CRP). Patienter skulle desuden have utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger af csDMARD. Patienter kunne modtage behandling med NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*), glukokortikoider



og op til to csDMARDs. Patienter blev ekskluderet, hvis de tidligere havde modtaget biologisk behandling eller behandling med JAK-inhibitorer [20].

Patienter blev randomiseret 2:2:2:1:1 til upadacitinib 15 mg (n=429), upadacitinib 30 mg (n=423), adalimumab 40 mg (n=429), placebo efterfulgt af upadacitinib 15 mg (n=211) eller placebo efterfulgt af upadacitinib 30 mg (n=212). Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis ( $\geq 3\%$  vs.  $< 3\%$  involveret kropsareal), nuværende brug/ikke brug af mindst et csDMARD samt tilstedeværelse af dactylitis (diffus hævelse af fingre eller tæer) og tilstedeværelse af enthesitis (inflammation ved senetilhæftningen på knoglevæv) [20]. Studiet var inddelt i to perioder. Første periode varede 56 uger, hvor de første 24 uger var en dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret periode, mens de efterfølgende 32 uger var en blindet aktiv komparatorkontrolleret periode, hvor patienter, der havde modtaget placebo de første 24 uger, skiftede til upadacitinib 15 mg eller 30 mg. Periode 2 var en ublindt opfølgingsperiode på op til tre års samlet behandling [20]. Studiets primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede ARC20-respons for upadacitinib vs. placebo ved uge 12. Øvrige effektmål, der var relevante i forhold til Medicinrådets protokol for vurdering af upadacitinib til PsA var sygdomsaktivitet opgjort som ACR50, defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af fem sygdomsrelevante domæner og modified Total Sharp Score (mTSS), et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression, uønskede hændelser og livskvalitet opgjort ved det generiske spørgeskema SF-36.

Analysen for effekt blev foretaget på en modificeret intention-to-treat population, som inkluderede alle patienter, der var blevet randomiseret, og havde modtaget mindst én dosis af upadacitinib, placebo eller adalimumab. Uønskede hændelser blev rapporteret af blinde investigatører og blev rapporteret til og med uge 24.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika for SELECT-PsA 1# [20]**

SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg (n=429)	Adalimumab 40 mg (n=429)
Kvinder, antal (%)	238 (55,5)	222 (51,7)
Alder, år	51,6 $\pm$ 12,2	51,4 $\pm$ 12,0
Etnicitet, antal kaukasiske (%)	386 (90,0)	375 (87,4)
Body-mass index $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> , antal (%)	342 (79,7)	334 (77,9)
PsA sygdomsvarighed, år	6,2 $\pm$ 7,4	5,9 $\pm$ 7,1



<b>SELECT-PsA 1</b>	<b>Upadacitinib 15 mg (n=429)</b>	<b>Adalimumab 40 mg (n=429)</b>
csDMARD behandling ved baseline, antal (%) §	353 (82,3)	347 (80,9)
Methotrexate monoterapi	279 (65,0)	270 (62,9)
Methotrexate + anden ikke-biologisk DMARD	20 (4,7)	16 (3,7)
Ikke-biologisk DMARD, som ikke er methotrexate	54 (12,6)	61 (14,2)
Brug af glukokortikoider ved baseline, antal (%)	73 (17,0)	72 (16,8)
Antal ømme led, 0-68	20,4±14,7	20,1±13,8
Antal hævede led, 0-66	11,6±9,3	11,6±8,8
Baseline CRP >ULN*, antal (%)	324 (75,5)	308 (71,8)
HAQ-DI score (fra 0-3)	1,2±0,7	1,1±0,6
Patientens vurdering af smerte α	6,2±2,1	6,0±2,1
Kropsareal berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 %, antal (%)	214 (49,9)	211 (49,2)
PASI-score, 0-72	9,8±10,0	9,4±8,5
IGA-score, antal (%)		
0	34 (7,9)	34 (7,9)
1	73 (17,0)	65 (15,2)
2	170 (39,6)	181 (42,2)
3	133 (31,0)	132 (30,8)
4	19 (4,4)	17 (4,0)
Tilstedeværelse af enthesitis, antal (%)§§	270 (62,9)	265 (61,8)
Tilstedeværelse af dactylitis, antal (%)**	136 (31,7)	127 (29,6)



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

§ Tilladte ikke-biologiske DMARDs var methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, apremilast, hydroxychloroquine, bucillamine og iguratimod.

\*ULN = *Upper limit of the normal range* (øvre grænse for normal niveau) = 2,87 mg/L på baggrund af high-sensitivity C-reactive protein.

⌘ Patientens vurdering af smerte på en numerisk skala fra 0 til 10, hvor højere score indikerer større smerte.

§§ Tilstedeværelse af enthesitis var defineret som en score > 0 på Leeds Enthesitis Index (på en skala 0-6, hvor en højere score indikerer flere påvirkede områder).

\*\* Tilstedeværelse af dactylitis var defineret som en score > 0 på Leeds Dactylitis Index (hvor en højere score indikerer flere påvirkede områder).

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme, og at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation eller patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter, der modtager behandling med glukokortikoider i forhold til dansk klinisk praksis [25], hvilket vil være forbundet med flere bivirkninger. Da forbruget er ens mellem de to arme, er dette af mindre betydning for vurdering af behandlingseffekten.

Fagudvalget påpeger, at patienter med psoriasisartrit er en heterogen population, hvad angår deres symptomer og sygdomsbillede. Dette kan være svært at tage fuldt hensyn til i randomiseringen i de kliniske studier.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af upadacitinib og adalimumab med data fra SELECT PsA-1 studiet. Ansøger har indsendt data for alle effektmål efter 24 ugers opfølgningstid. Der er derudover publiceret data for 56 ugers opfølgningstid i et abstract af McInnes et al. 2021 for effektmålet ACR50 [21].

Den direkte sammenligning er foretaget i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Ansøgningen indeholder data for alle effektmål, som er defineret i Medicinrådets protokol, dog har ansøger indsendt data på alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)) som specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på SAR fra SELECT PsA-1. Fagudvalget accepterer dette, og tager højde for afvigelsen i vurderingen af evidensens kvalitet.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved



[Cochrane risk of bias tool 2.0](#) for de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Overordnet var SELECT-PsA 1-studiet af upadacitinib sammenlignet med adalimumab af meget lav kvalitet, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE rummer muligheden for at upadacitinib har ingen merværdi eller negativ værdi).

#### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

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



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 – upadacitinib sammenlignet med adalimumab til behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis ved uge 24

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet - ledaffektion	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	8,2 %-point (1,5; 14,8)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,2 (1,03; 1,36)	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter uden progression, jf. mTSS (MKRF: 10 %-point)		1,0 %-point (-2; 3,9)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,01 (0,98; 1,04)	Ingen dokumenteret merværdi	
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-0,47 %-point (-2,12; 2,87)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,88 (0,43; 1,77))	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi-subdomæne (MKRF: 7,8 point)	Kritisk	1,93 point (0,76; 3,09)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	Ingen dokumenteret merværdi
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)		1,83 point (0,75; 2,91)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	



Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary (MKRF: 3,1 point)		0,55 point (-0,62; 1,71)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	

#### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Ingen dokumenteret merværdi

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

\*Det er ikke muligt at regne relativ risiko for effektmål opgjort på en kontinuerlig skala. Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.





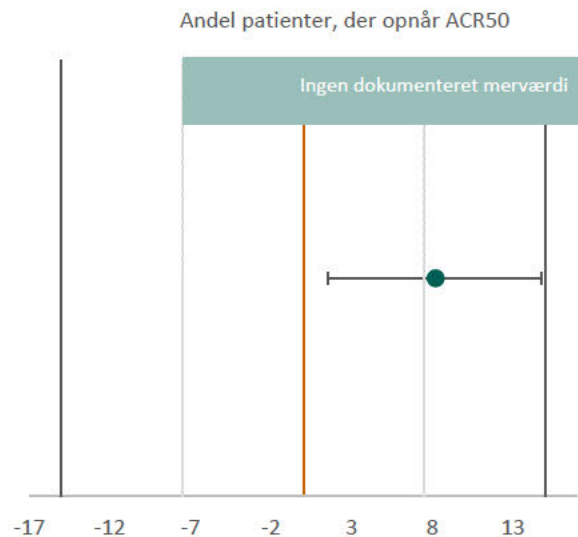
### Sygdomsaktivitet - ledaffektion

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Sygdomsaktivitet – ledaffektion* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [7,8]. Fagudvalget ønsker effektmålet belyst ved data på andel patienter, der oplever respons på ACR50 og andel patienter uden progression, jf. mTSS.

### ACR50

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

Efter 24 ugers behandling havde 225 ud af 429 patienter (52,4 %) i upadacitinib 15 mg-armen opnået ACR50, mens 190 ud af 429 patienter (44,3 %) havde opnået ACR50 i adalimumab-armen. For placeboarmen var andelen af patienter, der opnåede ACR50 18,9 % [20]. Den absolutte forskel er vist i Figur 1 nedenfor.



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

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 15 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel er på 8,2 %-point (1,5; 14,8). Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for



konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, ingen dokumenteret merværdi vedr. ACR50.

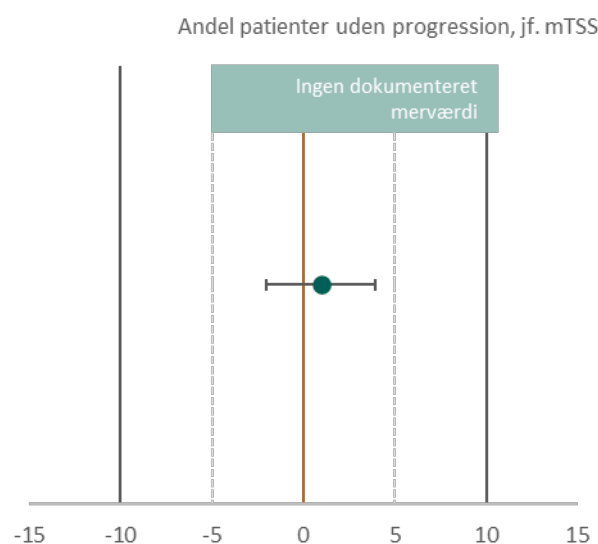
Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 1,2 (1,03; 1,36) som fremgår af Tabel 3, har upadacitinib foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. ACR50.

Efter 56 ugers opfølgningstid havde 59,7 % af patienterne i upadacitinib 15 mg-armen og 51,3 % af patienterne i adalimumab-armen opnået ACR50. I begge grupper havde lidt flere patienter dermed opnået ACR50 ved 56 uger end ved 24 uger (hhv. 52,4 % og 44,3 % for upadacitinib og adalimumab) [21]. Fagudvalget vurderer derfor, at effekten er vedvarende i mindst et år.

### mTSS

Medicinerådet ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Medicinerådet ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS), som er udviklet til scoring af patienter med PsA [9].

Efter 24 ugers opfølgning havde 371 ud af 387 patienter (95,9 %) uændret mTSS i forhold til baseline, målt som en ændring fra baseline  $\leq 0,5$  i Sharp/van der Heide score i upadacitinib-armen. Dette var tilfældet for 371 ud af 391 patienter (94,9 %) i adalimumab-armen [20]. For placeboarmen var tallet 91,9 %. Den absolutte forskel er vist i Figur 2 nedenfor.





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

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 10 %-point. Punktestimatet på 1,0 %-point (-2; 3,9) for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. mTSS.

Baseret på den relative effektforskel 1,01 (0,98; 1,04), som fremgår af Tabel 3, har upadacitinib foreløbigt ingen merværdi vedr. mTSS.

#### Samlet for effektmålet *Sygdomsaktivitet - ledaffektion*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Sygdomsaktivitet – ledaffektion*, målt med ACR50 og radiologisk progression, vurderer fagudvalget, at upadacitinib for dette effektmål har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab.

Fagudvalget har lagt vægt på, at der ikke er klinisk betydende effektforskel på sygdomsaktivitet eller radiologisk progression ved sammenligning af upadacitinib og adalimumab.

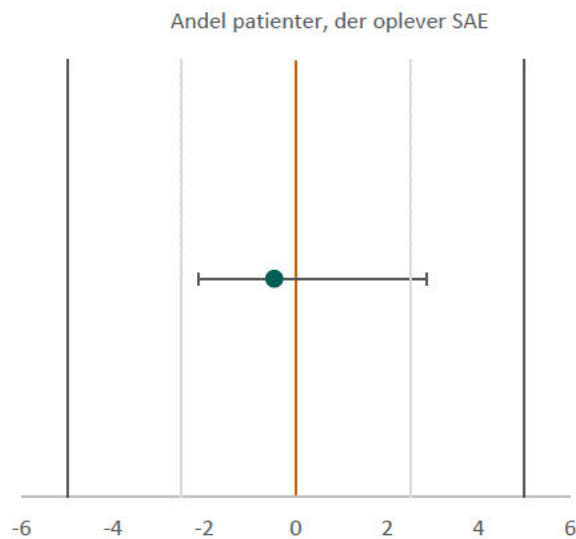
#### Bivirkninger

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

#### Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Medicinrådet ønsker data på alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions (SAR)*), da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression. Ansøger har indsendt data på alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events (SAE)*) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR) som specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på SAR fra SELECT PsA-1. Fagudvalget accepterer, at data på alvorlige uønskede hændelser anvendes i stedet.

14 ud af 429 patienter (3,3 %) oplevede alvorlige uønskede hændelser i upadacitinib-armen, mens 16 ud af 429 patienter (3,7 %) i adalimumab-armen oplevede alvorlige uønskede hændelser. For placeboarmen var tallet 3,1 % [20]. Den absolutte forskel er vist i Figur 3 nedenfor.



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

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point, og punktestimatet på -0,47 %-point (-2,12; 2,87) afspejler derfor ikke en klinisk relevant forskel. Konfidensintervallet rummer muligheden for, at upadacitinib har ingen merværdi eller negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel vedr. alvorlige uønskede hændelser, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel på 0,88 (0,43; 1,77), som fremgår af Tabel 3, har upadacitinib foreløbig en værdi vedr. alvorlige uønskede hændelser, der ikke kan kategoriseres.

#### Gennemgang af bivirkningsprofilen

Gennemgangen af bivirkningsprofilen tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier [22,24]. Gennemgangen af bivirkningsprofilen i produktresuméet for upadacitinib tager udgangspunkt i kronisk leddegigt. Samlet set svarer sikkerhedsprofilen for patienter med psoriasisartrit til den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med kronisk leddegigt.

#### Upadacitinib

I de kliniske studier af upadacitinib var den hyppigste bivirkning infektioner. På tværs af de kliniske studier fik 19,5-27,4 % af patienterne infektioner svarende til 93,7 hændelser pr. 100 patientår. De hyppigst indberettede infektioner var infektioner i de øvre luftveje (19,5 % - 25,4 %), bronchitis, herpes zoster, herpes simplex (8,4 %), folliculitis (betændelse i hårsækkene) og influenza. Hyppigheden af alvorlige infektioner var 0,6-1,2 % svarende til 3,8 hændelser pr. 100 patientår. Den hyppigste alvorlige infektion var



lungebetændelse. Der blev set en højere hyppighed af alvorlige infektioner for patienter med psoriasisartrit, hvor hyppigheden af alvorlige infektioner var 2,6 hændelser pr. 100 patientår for patienter, der modtog behandling med upadacitinib i kombination med methotrexat (MTX) mod 1,3 hændelser pr. 100 patientår for patienter, der modtog monobehandling.

Forekomsten af opportunistiske infektioner (herunder tuberkulose, herpes zoster (helvedes ild), svampeinfektion i mund eller spiserør og cryptokokkose (svampeinfektion startende i lungerne)) i de kliniske studier var 0,0-0,5 % for patienter, der modtog behandling med upadacitinib, svarende til 0,6 hændelser pr. 100 patientår. For patienter behandlet med placebo eller MTX var forekomsten 0,2-0,3 %.

I de kliniske studier havde patienter, der modtog upadacitinib 15 mg hyppigere forhøjede lipider sammenlignet med patienter, der modtog placebo (hyppigheden af patienter med total kolesterol  $\geq 5,17$  mmol/L var hhv. 62 % og 31 %). 0,4-2,1 % af patienter, der modtog upadacitinib 15 mg, havde forhøjede leverenzzymer, mens 1,1 % havde nedsatte neutrofilital ( $< 1 \times 10^9$  celler/L).

#### *Adalimumab*

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

#### *Øvrige overvejelser vedr. risiko for bivirkninger*

Medicinerådet har tidligere udtrykt en bekymring for den øgede risiko for lungeemboli og venøs tromboemboli (VTE) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt øget risiko for alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med JAK-hæmmere tofacitinib [26]. Den bekymring er baseret på EMAs og FDAs udtalelser omkring JAK-hæmmere [27–29]. I den forbindelse er det relevant at undersøge, om behandling med upadacitinib, ligesom tofacitinib, er forbundet med samme risiko for patienterne. Derudover ønskede fagudvalget i protokollen en redegørelse for lægemidlernes toksicitet ift. hhv. reproduktion og malignitet.

Der er rapporteret om tilfælde af dyb venetrombose og lungeemboli hos patienter i behandling med JAK-hæmmere, herunder upadacitinib. En integreret sikkerhedsanalyse fra SELECT fase III-programmet for PsA har vist, at der ikke var forskel mellem upadacitinib og adalimumab hvad angår VTE-rater (E/100PY [95 % CI]: 0,3 [0,0; 0,6] for upadacitinib 15 mg og 0,4 [-0,1; 0,9] for adalimumab) [30]. Dette er sammenligneligt med de rater, der er rapporteret i SELECT fase III-programmet for kronisk leddegigt (E/100PY [95 %]: 0,5 [0,3; 0,7] for upadacitinib 15 mg og 0,5 [0,3; 0,7] for adalimumab) [31]. Alle patienter der oplevede en VTE-hændelse havde underliggende risikofaktorer så



som tidligere VTE, alder over 65 år og behandling med NSAIDs eller statiner. Der er ikke evidens for en dosisafhængig risiko for VTE ved behandling med upadacitinib [32].

Risikoen for alvorlige infektioner var sammenlignelig mellem upadacitinib og adalimumab i SELECT-PsA 1-studiet (hhv. 1,2 % og 0,7 %) [20] og for begge lægemidler gælder det generelt, at ældre patienter er i øget risiko for at udvikle alvorlige infektioner.

Der er observeret cancertilfælde i kliniske studier med upadacitinib, ligesom der er rapporteret om non-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter i behandling med upadacitinib. Den integrerede sikkerhedsanalyse fra SELECT fase III-programmet for PsA har vist, at der ikke var forskel mellem upadacitinib og adalimumab, hvad angår malignitet (E/100PY [95% CI]: 0,7 [0,3; 1,2] for upadacitinib 15 mg og 0,7 [0,0; 1,4] for adalimumab) [30].

Der er begrænset evidens fra mennesker, hvad angår upadacitinibs toksicitet mht. reproduktion, især hos gravide. Dyrestudier har vist, at upadacitinib kan forårsage fosterskader, hvorfor behandling med lægemidlet er kontraindiceret under graviditet. Dyrestudier har ikke påvist en effekt på fertilitet ved behandling med upadacitinib [22].

#### Samlet for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Bivirkninger* vurderer fagudvalget, at upadacitinib for dette effektmål har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder sammenlignet med adalimumab.

Der er ikke fundet en klinisk betydende forskel mellem adalimumab og upadacitinib for uønskede hændelser (absolut effektforskel -0,47 %-point). Upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Fagudvalget finder dog, at på baggrund af de rapporterede bivirkninger, er lægemidlerne sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad.

Kliniske studier viser, at behandling med upadacitinib ikke er forbundet med øget risiko for VTE, alvorlige infektioner hos patienter ældre end 65 år, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE = *Major Adverse Cardiac Events*) eller kræft, ligesom det er dokumenteret ved behandling med tofacitinib. Fagudvalget understreger, at både EMA og FDA (*U.S Food and Drug Administration*) anbefaler særlig opmærksomhed i forhold til disse hændelser ved behandling med JAK-hæmmere [27–29]. Således fremgår det i upadacitinibs produktresumé, at der er risiko for VTE og MACE [22]. Der er ikke udført post-marketing studier for upadacitinib eller baricitinib, som der er for tofacitinib. Det er fortsat uklart om disse bivirkninger er et udtryk for en klasseeffekt for JAK-hæmmere. På grund af den øgede sikkerhedsrisiko ved behandling med tofacitinib hos ældre patienter over 65 år og EMAs og FDAs opfordring til klinikerne om at udvise særlig opmærksomhed ved behandling med JAK-hæmmere [27–29], er der generelt en øget opmærksomhed blandt klinikere og patienter på sikkerheden ved behandling med JAK-hæmmere.

#### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter med PsA ofte er mærket af deres



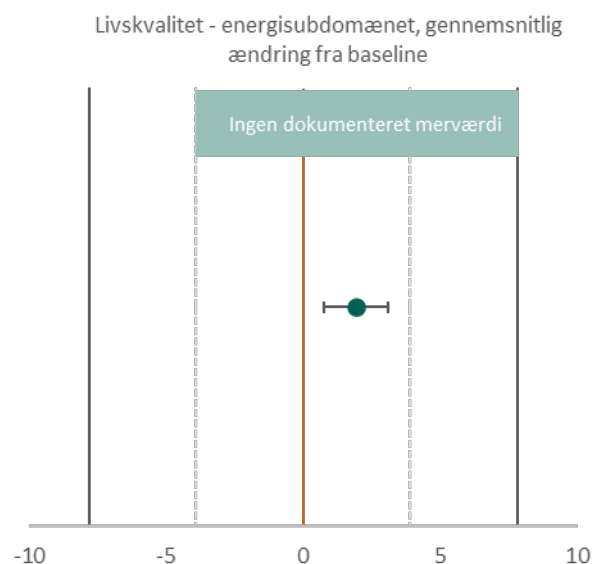
sygdom både fysisk og mentalt, og det er derfor af stor betydning, om et nyt lægemiddel kan afhjælpe dette. I protokollen har Medicinrådet defineret, at livskvalitet skal opgøres ved det generiske instrument SF-36. Effektmålet er delt op i de tre delmål: subdomænet energi (*vitality*), den sammenfattede score for de mentale komponenter og den sammenfattede score for de fysiske komponenter.

Da livskvalitetsdata opgøres på en kontinuerlig skala, kan den relative effektforskel ikke udregnes. Derfor har upadacitinib, baseret på den relative forskel, foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder vedr. alle livskvalitetsdelmål.

#### Subdomænet energi (*vitality*)

Fagudvalget ønsker data på subdomænet energi i SF-36, da dette betragtes som et vigtigt parameter i patienternes livskvalitet.

For patienter i upadacitinib-armen var den gennemsnitlige ændring fra baseline efter 24 uger 8,13 (7,23; 9,03) mens den gennemsnitlige ændring for patienter i adalimumab-armen var 6,20 (5,31; 7,09). Den absolutte effektforskel er vist i Figur 4 nedenfor.



**Figur 4.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – subdomænet energi. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

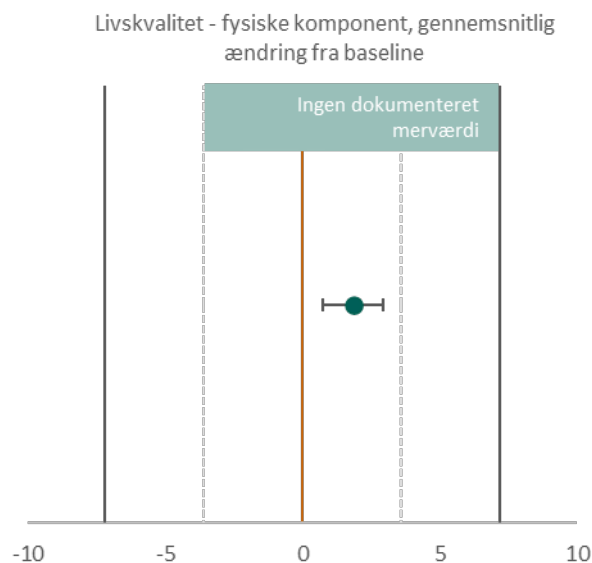
Fagudvalget har defineret MKRF til 7,8 point, og punktestimatet for den absolutte effektforskel på 1,93 (0,76; 3,09) afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet – subdomænet energi.



### Den fysiske komponent

Fagudvalget ønsker data for den sammenfattede score for de fysiske komponenter af SF-36, da dette betragtes som et vigtigt parameter i patienternes livskvalitet.

For patienter i upadacitinib-armen var den gennemsnitlige ændring fra baseline 9,66 (8,82; 10,50), mens den gennemsnitlige ændring fra baseline i adalimumab-armen var 7,84 (7,01; 8,66). For placeboarmen var den gennemsnitlige ændring 4,2 point [23]. Den absolutte forskel er vist i Figur 5 nedenfor.



**Figur 5.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – den fysiske komponent. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

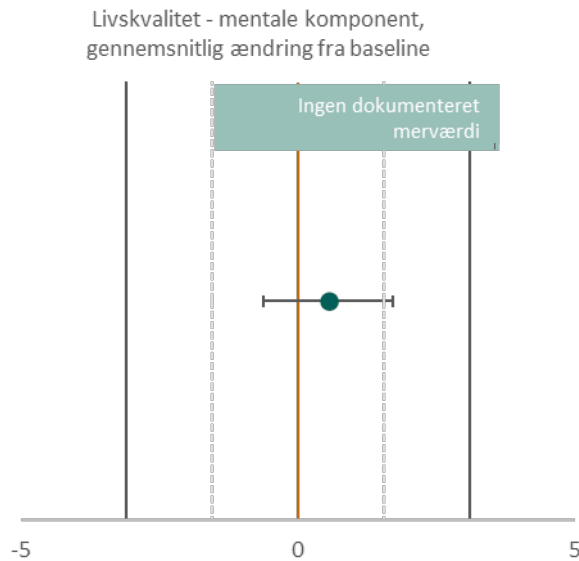
Fagudvalget har defineret MKRF til 7,2 point, og punktestimatet for den absolutte effektforskel på 1,83 (0,75; 2,91) afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet – den fysiske komponent.

### Den mentale komponent

Fagudvalget ønsker data for den sammenfattede score for den mentale komponent af SF-36, da dette betragtes som et vigtigt parameter i patienternes livskvalitet.

For patienter i upadacitinib-armen var den gennemsnitlige ændring fra baseline 4,80 (3,89; 5,70), mens den gennemsnitlige ændring fra baseline i adalimumab-armen var 4,25 (3,36; 5,14). For placeboarmen var den gennemsnitlige ændring 2,4 point [23].





**Figur 6.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – den mentale komponent. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i Figur 6 ovenfor.

Fagudvalget har fastsat MKRF til 3,1 point. Punktestimatet på 0,55 (-0,62; 1,71) for den absolutte effektforskel afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet – den mentale komponent.

#### Samlet for effektmålet livskvalitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Livskvalitet* vurderer fagudvalget, at upadacitinib for dette effektmål har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab.

Fagudvalget lægger vægt på, at studiet ikke kan dokumentere en klinisk relevant forskel mellem upadacitinib og adalimumab på tværs af livskvalitetsdomæner. Fagudvalget vurderer derfor, at upadacitinibs effekt på patienternes livskvalitet er sammenlignelig med adalimumab.

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib til behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med adalimumab har **ingen dokumenteret merværdi**.

Fagudvalgets konklusion er foretaget på baggrund af den direkte sammenligning mellem lægemidlerne i SELECT-PsA 1-studiet. Data viser, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og adalimumab, vurderet med følgende effektmål: sygdomsaktivitet (målt



med ACR50), radiologisk progression, livskvalitet eller alvorlige uønskede hændelser. Bivirkningsprofilerne for upadacitinib og adalimumab er forskellige, men på baggrund af de rapporterede bivirkninger, er lægemidlerne sammenlignelige, hvad angår mængden af bivirkninger og bivirkningernes sværhedsgrad.

Fagudvalget understreger, at der generelt er øget opmærksomhed blandt klinikere og patienter mht. sikkerheden ved behandling med JAK-hæmmere. Der er konstateret en øget risiko for VTE, alvorlige infektioner hos ældre, risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser og kræft ved behandling med tofacitinib, hvilket er blevet belyst i Oral Surveillance post-marketing studiet. Fagudvalget understreger, at både EMA og FDA anbefaler særlig opmærksomhed i forhold til disse bivirkninger ved behandling med JAK-hæmmere [27–29]. Det er endnu uklart, om der er tale om, at disse bivirkninger er en klasseeffekt for JAK-hæmmere. Fagudvalget fremhæver derfor, at nye data kan ændre konklusionen vedrørende sikkerheden af upadacitinib.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har upadacitinib sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA?*

### 5.2.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt to fuldtekstartikler fra to kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler ét klinisk studie for upadacitinib (SELECT-PsA 2) [33] og ét klinisk studie for ixekizumab (SPIRIT-P2) [34] (se tabel 4). Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméerne for upadacitinib [22,23] og ixekizumab [35,36]. Medicinrådet har desuden suppleret datagrundlaget med publicerede artikler med resultater efter længere opfølgningstid for begge lægemidler.

**Tabel 4. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Mease et al. 2021 [33]	SELECT-PsA 2	NCT03162796	Behandlingserfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Upadacitinib vs. placebo
Mease et al. 2021 [37]				



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Nash et al. 2017 [34]	SPIRIT-P2	NCT02349295	Behandlingserfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Ixekizumab vs. placebo
Genovese et al. 2018 [38]				
Kavanaugh et al. 2019 [39]				

### SELECT-PsA 2

SELECT-PsA 2 var et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie i patienter med aktiv PsA, som ikke havde opnået tilstrækkeligt effekt eller var intolerante overfor tidligere behandling med minimum én biologisk DMARD. SELECT-PsA 2 undersøgte effekt og sikkerhed af upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo. Studiet inkluderede voksne patienter, som var diagnosticeret med PsA  $\geq$  6 måneder inden inklusionsdato og som havde nuværende eller tidligere plaque psoriasis. Patienter skulle opfylde CASPAR-kriterierne (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) og have mindst tre hævede led (af 66 undersøgte) og mindst 3 ømme led (af 68 undersøgte) ved baseline. Patienter skulle have utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger efter tidligere behandling med minimum ét biologisk DMARD. Patienter kunne modtage behandling med NSAID (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler), kortikosteroider (svarende til  $\leq$  10 mg/dag prednison) og op til to csDMARDs. Samtidig behandling af psoriasis med f.eks. topikal behandling, lysterapi eller retinoider var ikke tilladt før efter uge 16. Patienter blev ekskluderet, hvis de tidligere havde modtaget behandling med JAK-hæmmere, haft fibromyalgi, haft gigt inden 17-års alderen eller andre inflammatoriske ledsygdomme udover PsA.

Patienter blev randomiseret 2:2:1:1 upadacitinib 15 mg dagligt (n = 211), upadacitinib 30 mg dagligt (n = 218) placebo efterfulgt af upadacitinib 15 mg (n = 106) eller placebo efterfulgt af upadacitinib 30 mg (n = 106). Patienter, der ikke havde opnået  $\geq$  20 % forbedring i ømme og hævede led sammenlignet med baseline ved uge 12 og 16, modtog ny baggrundsmedicinering eller fik justeret deres baggrundsmedicinering. Patienter, der ikke havde opnået  $\geq$  20 % forbedring i ømme og hævede led ved uge 36 efter to sammenhængende kontrolbesøg, stoppede i studiet. Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis ( $\geq$  3 % vs.  $<$  3 % påvirket kropsareal), nuværende brug af mindst et csDMARD samt tidligere antal biologiske DMARD (1 vs.  $>$  1).

Studiet var inddelt i to perioder. Første periode varede 56 uger, hvor de første 24 uger var en dobbeltblindet, parallel-gruppe, placebokontrolleret periode, mens de efterfølgende 32 uger var en blindet periode, hvor patienter, der havde modtaget placebo de første 24 uger, skiftede til upadacitinib 15 mg eller 30 mg. Periode 2 var en ublindt opfølgingsperiode (*long-term extension*) på op til tre års samlet behandling.



Analysen for effekt blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population), der havde modtaget mindst én dosis af studiemedicin. Studiets primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede ARC20-respons ved uge 12. Sekundære effektmål (justeret for multiplicitet) af relevans er andelen af patienter, der opnåede ACR50 ved uge 24, gennemsnitlig ændring fra baseline i livskvalitet målt ved *short form 36* (SF-36) ved uge 24 og sikkerhed.

#### SPIRIT-P2

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

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 123), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 122) eller placebo (n = 118).

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

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

**Tabel 5. Baselinekarakteristika fra SELECT-PsA 2 [33] og SPIRIT-P2-studierne [34]\***

	SELECT-PsA 2	SPIRIT-P2
	Upadacitinib	Ixekizumab
	15 mg (n = 211)	80 mg Q4W (n = 122)
Alder, år	53,0 (12,0)	52,6 (13,6)
Mænd, antal (%)	98 (46 %)	63 (52 %)



	SELECT-PsA 2	SPIRIT-P2
	Upadacitinib 15 mg (n = 211)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 122)
Etnicitet, antal (%)		
Kaukasisk	183 (87 %)	111 (91 %)
Asiatisk	19 (9 %)	7 (6 %)
Andet	9 (4 %)	4 (3,0 %)
PsA sygdomsvarighed, år	9,6 (8,4)	11,0 (9,6)
Antal hævede led, 0-66	11,3 (8,2)	13,1 (11,2)
Antal ømme led, 0-68	24,9 (17,3)	22,0 (14,1)
Baseline CRP, mg/L	11,2 (18,5)	17,0 (27,5)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA), gennemsnit	13,1 % (18,0)	12,5 % (17,0)
Psoriasis BSA ≥ 3 %, antal (%)	130 (62 %)	68 (56 %)
PASI-score, 0-72	10,1 (9,2)**	6,4 (7,9) <sup>§</sup>
Patientens vurdering af smerte	6,6 (2,1) <sup>¶</sup>	63,9 (21,4) <sup>†</sup>
Patientens globale vurdering <sup>†</sup>	NA	66,4 (20,5)
Lægens globale vurdering <sup>†</sup>	NA	60,3 (20,9)
HAQ DI (fra 0-3)	1,1 (0,6)	1,2 (0,6)
SF-36		
PCS	NA	34,8 (8,8)
MCS	NA	49,6 (11,3)
Tidligere behandling med TNF-hæmmer, antal (%)	211 (100 %)	122 (100 %)



	SELECT-PsA 2	SPIRIT-P2
	Upadacitinib 15 mg (n = 211)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 122)
Én TNF-hæmmer	126 (60 %)	71 (58 %)
To TNF-hæmmere	35 (17 %)	41 (34 %)
≥ 3 TNF-hæmmere	34 (16 %)	0
Intolerance overfor TNF-Hæmmere	16 (8 %)	10 (8 %)
Behandling ved baseline, antal (%)		
csDMARDs	NA	60 (49 %)
MTX	74 (35,1 %)	48 (39 %)
MTX + anden ikke-biologisk DMARD	6 (2,8 %)	NA
Ikke-biologisk DMARD, som ikke er MTX	18 (8,5 %)	NA

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

\*\*Opgjort hos patienter med Psoriasis BSA ≥ 3 %.

§ Opgjort hos patienter med psoriasis.

¶ Visuel analog skala 0-100

† Numerisk rating skala 0-10

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

Fagudvalget bemærker, at der ikke er betydende forskel i patienternes baselinekarakteristika i de to studier ift. sygdomsbyrde. Der er andre mindre forskelle mellem studierne, f.eks. hvad angår baseline CRP (11,2 vs. 17,0 mg/l), sygdomsvarighed (9,6 vs. 11 år) og sværhedsgraden af psoriasis (PASI-score 10,1 vs. 6,4), men størrelsesorden af disse forskelle er små, således at det ikke forventes at påvirke effektestimaterne eller vurderingen. Overordnet afviger patientkarakteristika i studierne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation eller patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål. Patienterne har manglende eller utilstrækkelig effekt af/intolerance over for TNF-alfa-hæmmere i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

16 % af patienterne i SELECT-PsA 2-studiet havde modtaget ≥ 3 TNF-hæmmere i modsætning til SPIRIT-P2-studiet, hvor tidligere behandling med maks. 2 TNF-hæmmere var tilladt. Patienter, der skifter behandling pga. manglende effekt (primært svigt), har ofte et ringere behandlingsrespons ved senere behandlinger, hvilket muligvis kan medvirke til underestimering af effekten i SELECT-PsA 2-studiet. Denne forskel mellem studierne bidrager med usikkerhed i studiernes sammenlignelighed. Samtidigt bemærker



fagudvalget, at studiet ikke oplyser, om patientens behandlingsskift skyldes manglende effekt eller intolerance (sekundært svigt).

### 5.2.2 Databehandling og analyse

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

Da der ikke findes en direkte sammenligning af upadacitinib og ixekizumab til behandlingserfarne patienter med PsA, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2-studierne, hvor den relative og absolutte forskel er estimeret ved brug af Buchers metode. Buchers metode kan anvendes, fordi studierne vurderes sammenlignelige både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

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

Fagudvalget fremhæver følgende vedr. den indirekte sammenligning:

- Patienter med PsA er en heterogen patientpopulation med forskelle i symptombyrde i forhold til arthritis, entesit og daktylit og eventuel rygsøjle involvering, hvilket betyder, at der generelt er usikkerhed forbundet med sammenligninger på tværs af studier. Derfor skal resultaterne fra den indirekte sammenligning tages med forbehold.
- Fra den indirekte sammenligning foreligger der data på ACR50, bivirkninger og livskvalitet efter opfølgningstid på 24 uger.
- Der foreligger ikke data på mTSS, da effektmålet ikke indgik i de to studier.
- Ansøger har indsendt data på alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)), som specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på SAR fra SELECT-PsA 2. Fagudvalget tager højde for afvigelsen i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Pooled resultater for upadacitinib og ixekizumab fra hhv. SELECT-PsA 1+2 og SPIRIT-P1+P2 ligger til grund for den indirekte sammenligning af alvorlige uønskede hændelser. Ansøger begrundet dette i, at der ikke forventes at være forskel i bivirkninger på baggrund af patienternes tidligere (eller manglende) behandling med b/tsDMARDs. Datagrundlaget i den indirekte sammenligning vil blive styrket ved at bruge pooled resultater. Især når der er tale om sjældne hændelser ligesom alvorlige uønskede hændelser. Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).



Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var evidensens kvalitet i SELECT-PsA 2-studiet af upadacitinib sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE er bredt, og indeholder mulighed for flere forskellige konklusioner).
- Overordnet var evidensens kvalitet i SPIRIT-P2-studiet af ixekizumab sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (SAE) fremfor alvorlige bivirkninger (SAR)) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAE er bredt, og indeholder mulighed for flere forskellige konklusioner).

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

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

#### **5.2.4 Effektestimater og kategorier**

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





**Table 6. Resultater for klinisk spørgsmål 2 – upadacitinib sammenlignet med ixekizumab til behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis ved uge 24**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet - ledaffektion	Andel patienter, der oplever respons på ACR50 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter uden progression, jf. mTSS (MKRF: 10 %-point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi-subdomæne (MKRF: 7,8 point)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)		██████████ ██████████	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary (MKRF: 3,1 point)			Kan ikke kategoriseres	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres*	

Konklusion	
Samlet kategori for lægemidlets værdi	Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder
Kvalitet af den samlede evidens	Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko, NA = *Not Available*

\*Det er ikke muligt at regne relativ risiko for effektmål opgjort på en kontinuerlig skala. Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

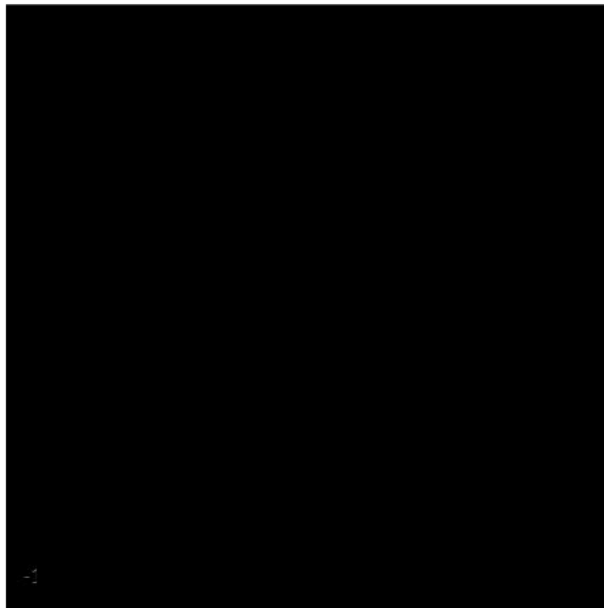


### Sygdomsaktivitet - ledaffektion

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

#### ACR50

Efter 24 ugers opfølgning havde 81 ud af 211 patienter (38,4 %) opnået ACR50 i upadacitinib-armen i SELECT-PsA 2-studiet [33], hvilket var tilfældet for 43 ud af 122 patienter (35,2 %) i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet [34]. For placeboarmene var andelen 9,4 % og 5 % i hhv. SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2-studierne. Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 7 nedenfor.



**Figur 7.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel patienter, der oplever respons på ACR50. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 15 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at upadacitinib har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. ACR50, baseret på den absolutte effektforskel, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på [redacted] (fremgår af tabel 6), har upadacitinib foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. ACR50.

Efter 56 ugers opfølgning havde 40,8 % af patienterne i upadacitinib-armen i SELECT-PsA 2 opnået ACR50 [37] – og dermed lidt flere end ved 24 uger (38,4 %). I SPIRIT-P2-studiet havde 41,8 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået ACR50 efter 52 ugers opfølgning, som ligeledes er lidt flere end ved 24 uger (35,2 %) [38]. Fagudvalget



vurderer derfor, at effekten af begge lægemidler ved ACR50 er vedvarende i mindst ét år.

#### mTSS

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

#### Samlet for effektmålet *Sygdomsaktivitet - ledaffektion*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Sygdomsaktivitet-ledaffektion*, målt med ACR50, vurderer fagudvalget, at upadacitinib sammenlignet med ixekizumab **ikke kan kategoriseres** på dette effektmål efter Medicinrådets metoder.

Den indirekte sammenligning tyder på, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår ACR50, da den absolutte effektforskel er lav (-1 %-point) og ikke af klinisk betydning.

Overordnet vurderer fagudvalget, at på baggrund af usikkerheden ved den indirekte sammenligning, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår sygdomsaktivitet målt som ACR50.

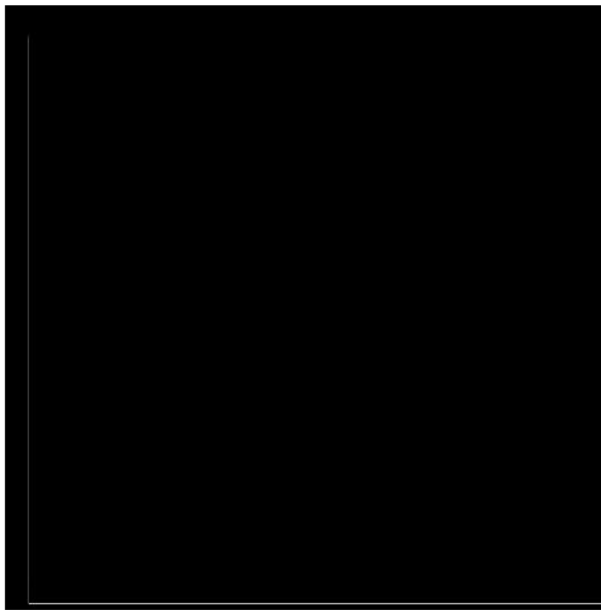
#### Bivirkninger

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet *Bivirkninger*.

#### Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Ansøger har indsendt data på andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE), da der ikke foreligger data på alvorlige bivirkninger (SAR) fra upadacitinib-studierne. Data stammer fra poolede resultater fra SELECT-PsA 1+2-studierne og SPIRIT-P1+2-studierne.

Efter 24 ugers opfølgning havde [REDACTED] oplevet en uønsket hændelse i upadacitinib-armene i SELECT-PsA 1+2-studierne [20,33], hvilket var tilfældet for [REDACTED] i ixekizumab-armene i SPIRIT-P1+2-studierne [35]. For placeboarmene var andelen [REDACTED] i begge poolede resultater. Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 8 nedenfor.



**Figur 8.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *andel patienter, der oplever SAE*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at upadacitinib har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. alvorlige uønskede hændelser, baseret på den absolutte effektforskel, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel på [redacted], som fremgår af tabel 6, har upadacitinib foreløbig en værdi vedr. alvorlige uønskede hændelser, der ikke kan kategoriseres. X

#### Gennemgang af bivirkningsprofilen

Gennemgangen af bivirkningsprofilen tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier [22,36].

#### *Upadacitinib*

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

#### *Ixekizumab*

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem) og smerte) og øvre luftvejsinfektioner (oftest forkølelse (nasopharyngitis)). Behandling med ixekizumab er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektion i øvre luftveje, svamp i munden (oral candidiasis), øjenbetændelse (konjunktivitis) og svampeinfektioner i huden (dermatofytose). Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er rapporteret, og der er blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret



inflammatorisk tarmsygdom ved behandling med ixekizumab, hvilket, fagudvalget bemærker, er alvorligt for patienten [36].

Nedenstående tabel giver et overblik over de rapporterede bivirkninger fra de underliggende upadacitinib-studier (poolede resultater fra SELECT-PsA 1+2) samt SPIRIT-P2.

**Tabel 7. Oversigt over bivirkninger ved 24 uger fra SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2**

	SELECT-PsA 1+2		SPIRIT-P2	
	Placebo	Upadacitinib	Placebo	Ixekizumab Q4W
Uønskede hændelser (AE)	61,6 %	65,9 %	64 %	68 %
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	2,7 %	4,1 %	3 %	2 %
Infektioner	33,5 %	37,5 %	30 %	39 %
Alvorlige infektioner	0,8 %	0,9 %	0 %	0 %
Behandlingsophør grundet AE	3,8 %	4,4 %	5,0 %	4,0 %
Forhøjet alanin aminotransferase	2 %	3,3 %	NA*	NA*
Forhøjet aspartat aminotransferase	1,4 %	2,2 %	NA*	NA*
Nasopharyngitis	6 %	4,8 %	3 %	7 %
Øvre luftvejsinfektion	6,9 %	8,9 %	8 %	9 %

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

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

#### Samlet for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Bivirkninger* vurderer fagudvalget, at upadacitinib **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder på dette effektmål sammenlignet med ixekizumab.

Den indirekte sammenligning tyder på, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår alvorlige uønskede hændelser, da den absolutte effektforskel er lav (0 %-point) og ikke af klinisk betydning. Upadacitinibs og ixekizumabs bivirkningsprofiler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Fagudvalget finder dog, at på baggrund af de rapporterede bivirkninger, er lægemidlerne sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad.



Jf. gennemgangen i afsnit 5.1.4 omkring den særlige opmærksomhed, som både EMA og FDA anbefaler ved behandling med JAK-hæmmere [27–29], understreger fagudvalget, at der generelt er øget opmærksomhed blandt klinikere og patienter mht. sikkerheden ved behandling med JAK-hæmmere.

### Livskvalitet

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet *Livskvalitet*.

Da livskvalitetsdata opgøres på en kontinuer skala, kan den relative effektforskel ikke udregnes. Derfor har upadacitinib, baseret på den relative forskel, foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder vedr. alle livskvalitetsdelmål.

### Subdomænet energi (*vitality*)

For patienter i upadacitinib-armen i SELECT-PsA 2-studiet var den gennemsnitlige ændring fra baseline efter 24 uger 10,7 (8,1; 13,2) [33], mens den gennemsnitlige ændring for patienter i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet var 14,4 [39]. For placeboarmene var den gennemsnitlige ændring fra baseline 3,0 (0,3; 5,7) og 5,5 i hhv. SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2-studierne.

Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 9 nedenfor.



**Figur 9.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – subdomænet energi. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har defineret MKRF til 7,8 point, og punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at upadacitinib har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige

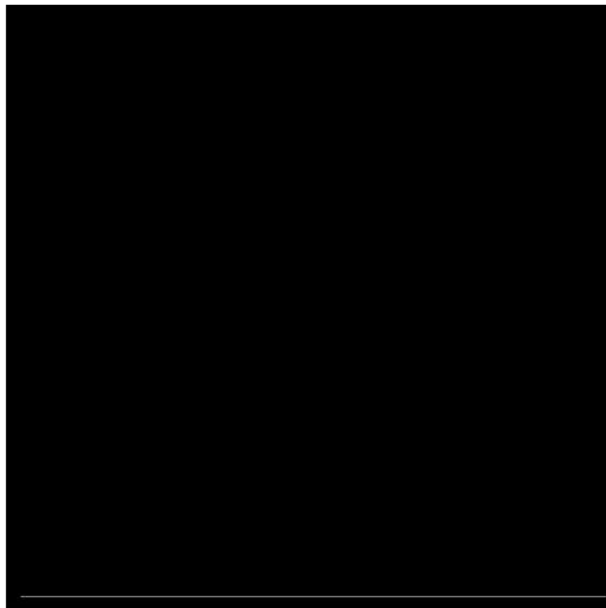


værdi af upadacitinib vedr. SF-36 – energi-subdomæne, baseret på den absolutte effektforskel, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

#### Den fysiske komponent

For patienter i upadacitinib-armen i SELECT-PsA 2-studiet var den gennemsnitlige ændring fra baseline efter 24 uger 6,38 (5,28; 7,48) [33], mens den gennemsnitlige ændring for patienter i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet var 8,9 (6,35; 11,45) [34]. For placeboarmene var den gennemsnitlige ændring fra baseline 1,34 (0,19; 2,49) og 3,3 (0,56; 6,04) i hhv. SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2-studierne.

Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 10 nedenfor.



**Figur 10.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – den fysiske komponent. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har defineret MKRF til 7,2 point, og punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor er den foreløbige værdi af upadacitinib, baseret på den absolutte effektforskel, ingen dokumenteret merværdi vedr. SF-36 – den fysiske komponent summary.X

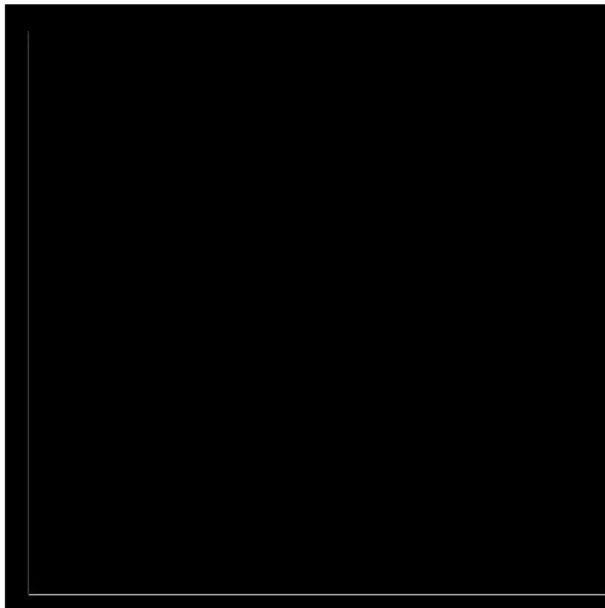
#### Den mentale komponent

For patienter i upadacitinib-armen i SELECT-PsA 2-studiet var den gennemsnitlige ændring fra baseline efter 24 uger 2,25 (0,98; 3,52) [33], mens den gennemsnitlige ændring for patienter i ixekizumab-armen i SPIRIT-P2-studiet var 3,6 [34]. For placeboarmene var den gennemsnitlige ændring fra baseline 0,37 (-0,95; 1,70) og 0,9 i hhv. SELECT-PsA 2 og SPIRIT-P2-studierne.





Den absolutte forskel fra den indirekte sammenligning er vist i figur 11 nedenfor.



**Figur 11.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet – den mentale komponent. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har defineret MKRF til 3,1 point, og punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] afspejler derfor ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at det rummer muligheden for, at upadacitinib har en positiv, ingen og negativ værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. SF-36 – den mentale komponent summary, baseret på den absolutte effektforskel, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.X

#### Samlet for effektmålet livskvalitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet *Livskvalitet* vurderer fagudvalget, at upadacitinib ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på dette effektmål sammenlignet med ixekizumab.

Den indirekte sammenligning tyder på, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår livskvalitet, da den absolutte effektforskel for alle livskvalitetsdomæner er lav og ikke af klinisk betydning.

Overordnet vurderer fagudvalget, at på baggrund af usikkerheden ved den indirekte sammenligning, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår livskvalitet.

#### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

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



Den indirekte sammenligning tyder på, at der ikke er forskel mellem upadacitinib og ixekizumab, hvad angår sygdomsaktivitet målt med ACR50, livskvalitet eller alvorlige uønskede hændelser. Der foreligger ikke data på radiologisk progression, hvilket vanskeliggør en vurdering af lægemidlets effekt på dette effektmål. Bivirkningsprofilerne for upadacitinib og ixekizumab er forskellige, men på baggrund af de rapporterede bivirkninger er lægemidlerne sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad.

Resultaterne fra den indirekte sammenligning har meget brede konfidensintervaller, hvilket vanskeliggør at konkludere entydigt på værdien af upadacitinib. Derudover skal der tages forbehold for, at patienter med PsA er en heterogen patientpopulation, hvilket betyder, at sammenligninger på tværs af studier generelt er behæftet med usikkerhed. Derfor finder fagudvalget, at det indirekte sammenligningsgrundlag er utilstrækkelig til at drage konklusioner i forhold til effekt og bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at nye studier vil kunne ændre konklusionen.

Pga. den særlige opmærksomhed, som både EMA og FDA anbefaler ved behandling med JAK-hæmmere [27–29], understreger fagudvalget, at der er generelt øget opmærksomhed blandt klinikere og patienter mht. sikkerheden ved behandling med JAK-hæmmere. Det er endnu uklart, om der er tale om, at disse bivirkninger er en klasseeffekt for JAK-hæmmere. Fagudvalget fremhæver derfor, at nye data kan ændre konklusionen vedrørende sikkerheden af upadacitinib.

## 6. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet besluttede den 20. november 2020 at udarbejde en behandlingsvejledning vedr. psoriasisartrit mhp. at erstatte nuværende RADS-behandlingsvejledning for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit [19]. Medicinerådet har besluttet, at RADS-lægemiddelrekommandationen derfor ikke længere vil blive opdateret [40].

Af den grund vil Medicinerådet først tage stilling til evt. indplacering af upadacitinib i en behandlingsvejledning i forbindelse med udarbejdelsen af Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. psoriasisartrit.



## 7. Referencer

1. Giannelli A. A Review for Physician Assistants and Nurse Practitioners on the Considerations for Diagnosing and Treating Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* [internet]. 2019;6(1):5–21. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-018-0133-3>
2. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol* [internet]. 2018;55(3):271–94. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8630-7>
3. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2016;46(3):291–304. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216300646>
4. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* [internet]. 2014;13(4–5):496–502. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214000627>
5. Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, et al. Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis. Szodoray P, red. *PLoS One* [internet]. 2015;10(6):e0128262. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128262>
6. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci* [internet]. 2018;19(2):530. Tilgængelig fra: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/530>
7. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. *Lægehåndbogen*. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
8. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, Skov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
9. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(10):957–70. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505557>
10. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2017;69(11):1692–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23249>
11. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al.



- Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(10):1389–96. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.171094>
12. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther* [internet]. 2016;3(1):91–102. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-016-0029-z>
  13. Sunkureddi P, Doogan S, Heid J, Benosman S, Ogdie A, Martin L, et al. Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(5):638–47. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170500>
  14. Pedersen OBV, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1422–6.
  15. Gigtforeningen. Nøgletal for gigtsygdomme. Gigtforeningen [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.gigtforeningen.dk/media/3434/gigtforeningens-noegletalspublikation-2017.pdf>
  16. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende upadacitinib til kronisk leddegigt. 2020; Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/l4ld20hh/medicinraadets\\_anbefaling\\_vedr\\_upadacitinib\\_til\\_kronisk\\_leddegigt\\_-\\_vers-\\_1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/l4ld20hh/medicinraadets_anbefaling_vedr_upadacitinib_til_kronisk_leddegigt_-_vers-_1-0_adlegacy.pdf)
  17. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis ( PsA ) [internet]. 2016. Tilgængelig fra: [http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr\\_psa\\_33.pdf](http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr_psa_33.pdf)
  18. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit. 2021; Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/m5yhiwpl/behandlingsvejl-\\_inkl-\\_lægemiddelrekom-\\_for\\_anvendelse\\_af\\_biologisk\\_behandling\\_af\\_psoriasisartrit-vers-\\_1-2\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/m5yhiwpl/behandlingsvejl-_inkl-_lægemiddelrekom-_for_anvendelse_af_biologisk_behandling_af_psoriasisartrit-vers-_1-2_adlegacy.pdf)
  19. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis artrit (PsA). 2017; Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4358/psa-beh-31-267934.pdf>
  20. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227–39.
  21. McInnes I, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco Tena CF, et al. AB0523 LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS AT 56 WEEKS FROM THE SELECT-PsA 1 STUDY. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2021 [citeret 16. november 2021];80(Suppl 1):1288–9. Tilgængelig fra: [https://ard.bmj.com/content/80/Suppl\\_1/1288](https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/1288)
  22. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - produktresumé. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->



- information/rinvoq-epar-product-information\_da.pdf
23. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - EPAR-PsA. 2021; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - adalimumab [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf)
  25. Skougaard M, Jørgensen TS, Ribbjerg-Madsen S, Coates LC, Egeberg A, Amris K, et al. Relationship Between Fatigue and Inflammation, Disease Duration, and Chronic Pain in Psoriatic Arthritis: An Observational DANBIO Registry Study. *J Rheumatol* [internet]. 2020;47(4):548–52. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.181412>
  26. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutant infliximab og tofacitinib. 2020;(Juni). Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg\\_til\\_medicinrådets\\_behandlingsvejledning\\_for\\_kronisk\\_leddegigt\\_vedr\\_sc\\_infliximab\\_og\\_tofacitinib-vers-2-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg_til_medicinrådets_behandlingsvejledning_for_kronisk_leddegigt_vedr_sc_infliximab_og_tofacitinib-vers-2-0_adlegacy.pdf)
  27. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/media/151936/download>
  28. European Medicines Agency E. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse_en.pdf)
  29. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf)
  30. Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, et al. AB0522 SAFETY PROFILE OF UPADACITINIB UP TO 3 YEARS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: AN INTEGRATED ANALYSIS FROM THE PHASE 3 PROGRAM. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2021;80(Suppl 1):1287–8. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-eular.395>
  31. Conaghan PG, Mysler E, Tanaka Y, Da Silva-Tillmann B, Shaw T, Liu J, et al. Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Benefit–Risk Assessment Across a Phase III Program. *Drug Saf* [internet]. 2021;44(5):515–30. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s40264-020-01036-w>
  32. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2021;80(3):304–11. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-218510>
  33. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al.



- Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2021;80(3):312–20. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-218870>
34. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2017;389(10086):2317–27. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617314290>
  35. European Medicines Agency C for MPFHU (CHMP). Assessment report - Taltz [internet]. 2018. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  36. European Medicines Agency E. Produktresumé ixekizumab. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_da.pdf)
  37. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, van den Bosch FE, Tsuji S, Dokoupilova E, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther* [internet]. 2021;8(2):903–19. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s40744-021-00305-z>
  38. Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai T-F, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology* [internet]. 2018;57(11):2001–11. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/11/2001/5058085>
  39. Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei C-C, Birt J, Adams DH, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2019;37(4):566–74. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557128>
  40. Medicinrådet. Skriftlige godkendelser august 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/pzphfsfo/referat-skriftlige-godkendelser-august-2021-adlegacy.pdf>



## 8. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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



### Sammensætning af fagudvalg

Lene Mandrup Thomsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

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

**Udpeget af**

Thomas Loof Hedegård  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)





## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	8. februar 2022	Præcisering af en enkelt sætning omkring dosisafhængig risiko for VTE på side 21.
1.1	7. februar 2022	Forkert reference på side 21 er blevet rettet til.
1.0	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 10. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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



**Table 8. Vurdering af risiko for bias McInnes et al., 2021, SELECT-PsA 1, NCT03104400**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Patienter blev randomiseret vha. et interaktivt-responsesystem. Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis, nuværende brug/ikke brug af mindst ét ikke-biologisk DMARD, tilstedeværelse af dactylitis og tilstedeværelse af enthesitis.</p> <p>Patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til upadacitinib 15 mg p.o. eller 30 mg p.o. en gang dagligt, placebo efterfulgt af upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gang dagligt (1:1) eller adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Studiet var et placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet studie. Investigator, involverede sites, patienter og sponsor var blandede i den 24 uger lange placebokontrollerede periode.</p> <p>Patienter, der var randomiseret til upadacitinib eller placebo, modtog placebo s.c. hver anden uge, mens patienter, der var randomiseret til adalimumab eller placebo, modtog placebo p.o. dagligt.</p> <p>Resultater blev analyseret på en modificeret ITT-population, som inkluderede alle patienter, der havde modtaget mindst én dosis upadacitinib, placebo eller adalimumab.</p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Der foreligger data for alle effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.</p> <p>For ACR20, 50 og 70 blev manglende data registreret som non-response. For kontinuerlige endepunkter blev der anvendt en <i>mixed-effect model repeated measurement</i>, hvor "missing data at random" blev antaget.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle effektmål er analyseret som specificeret i protokollen.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



**Table 9. Vurdering af risiko for bias Mease et al., 2021, SELECT-PsA 2, NCT03162796**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	Lav	<p>Patienter blev randomiseret ved et interaktivt respons-system. Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis, nuværende brug af mindst én DMARD og antal tidligere biologiske DMARDs uden succes.</p> <p>Patienter blev randomiseret 2:2:1:1 til upadacitinib 15 mg p.o. én gang dagligt, upadacitinib 30 mg p.o. én gang dagligt, placebo p.o. efterfulgt af upadacitinib 15 mg p.o. én gang dagligt ved uge 24 eller placebo p.o. efterfulgt af upadacitinib 30 mg p.o. én gang dagligt ved uge 24.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie, hvor deltagere, care providere, investigatorer og outcomes assessor alle var blinde i den placebokontrollere periode, som varede 24 uger.</p> <p>Resultater blev analyseret på en modificeret ITT-population, som inkluderede alle patienter, der havde modtaget mindst én dosis upadacitinib eller placebo.</p> <p>84,6 % af deltagerne fuldførte studiets første 24 uger. Frafald var jævnt fordelt mellem studiearmene med samme fordeling i årsagerne til frafald.</p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Alle effektmål var præspecificerede i protokollen. Manglende data blev registeret som non-response. For kontinuerlige endepunkter blev der anvendt en <i>mixed-effect model repeated measurement</i>.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Effektmål er målt på den måde, som er standard indenfor feltet. Studiet er dobbeltblindet og placebokontrolleret.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Effektmål er præspecificeret i protokol og statistisk analyseplan.</p>
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	<p>Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.</p>



**Tabel 10. Vurdering af risiko for bias Nash et al., 2017, SPIRIT-P2, NCT02349295**

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



## Bilag 2: GRADE

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

Tabel 11. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1, SELECT-PsA 1, upadacitinib vs. adalimumab

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Upadacitinib	Adalimuab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	225/429	190/429	RR: 1,2 (1,03; 1,36)	8,2 %-point (1,5; 14,8)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
mTSS, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	371/387	371/391	RR: 1,01 (0,98; 1,04)	1,0 %-point (- 2; 3,9)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SAE, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	14/429	16/429	RR: 0,88 (0,43; 1,77)	-0,47 %-point (-2; 3,9)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
SF-36 – subdomænet energi, 24 uger												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Upadacitinib	Adalimuab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	8,13 point (7,23; 9,03)	6,20 point (5,31; 7,09)	-	1,93 point (0,76; 3,09)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	9,66 point (8,82; 10,50)	7,84 point (7,01; 8,66)	-	1,83 point (0,75; 2,91)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	4,80 point (3,89; 5,70)	4,25 point (3,36; 5,14)	-	0,55 point (-0,62; 1,71)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			MEGET LAV <sup>d</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

<sup>c</sup> Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Klinisk spørgsmål 2 – upadacitinib sammenlignet med ixekizumab til behandling af psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis

Tabel 12. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, SELECT-PsA 2, upadacitinib vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Upadacitinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
ACR50, 24 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	81/211	20/212	RR: 4,07 (2,59; 6,39)	29 %-point (21,3-; 36,6)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
mTSS, 24 uger – ingen data													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK	
SAE, 24 uger, poollet fra SELECT-PsA 1+2													
1	RCT	Ingen	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	██████	██████	██████ ██████ █	██████ █	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
SF-36 – subdomænet energi, 24 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	10,7 point (8,1; 13,2)	3,0 point (0,3; 7,09)	-	7,7 point (4,0; 11,4)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	





Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Upadacitinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	6,38 point (5,28; 7,48)	1,34 point (0,19; 2,49)	-	5,04 point (3,45; 6,63)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	2,25 point (0,98; 3,52)	0,37 point (-0,95; 1,70)	-	1,88 point (0,05; 3,71)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			LAV <sup>d</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

<sup>d</sup> Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 13. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, SPIRIT-P2, ixekizumab vs. placebo

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	43/122	6/118	RR: 6,93 (3,07; 15,67)	30,2 %-point (20,8-; 39,5)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
mTSS, 24 uger – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SAE, 24 uger, poollet fra SPIRIT-P1+2												
2	RCT	Ingen	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	■	■	■	■	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
SF-36 – subdomænet energi, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	14,4 point	5,5 point	-	8,9 point [0,27-17,52]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - den fysiske komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	8,9 point [6,35; 11,45]	3,3 point [0,56; 6,04]	-	5,6 point [3,2-8,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
SF-36 - den mentale komponent summary, 24 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	3,6 point	0,9 point	-	2,7 point [0,4-5,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			LAV <sup>d</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Data opgjort som alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)) fremfor alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)).

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.