

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tildrakizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	42448
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund .....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning .....	8
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi .....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål .....	9
9.1.1	Gennemgang af studier .....	9
9.1.2	Resultater og vurdering .....	14
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	18
9.1.4	Konklusion for voksne ( $\geq 18$ år) med moderat til svær plaque psoriasis .....	18
10	Andre overvejelser.....	19
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	21
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	21
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	21
14	Referencer.....	22
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	23
	Versionslog.....	24
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	25
16.1	Cochrane Risk of Bias .....	25
16.1.1	reSURFACE 1 .....	25
16.1.2	reSURFACE 2 .....	26
16.1.3	VOYAGE 1 .....	27
16.1.4	VOYAGE 2 .....	28
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tildrakizumab .....	30
16.2.1	GRADE evidensprofil, tildrakizumab vs. placebo .....	30
16.2.2	GRADE evidensprofil, guselkumab vs. placebo .....	32

## 1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Ilumetri
Generisk navn	tildrakizumab
Firma	Almirall
ATC-kode	L04AC17
Virkningsmekanisme	Humaniseret monoklonalt antistof rettet mod interleukin (IL)-23.
Administration/dosis	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter.
EMA-indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$ år), som er kandidater til systemisk behandling.

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tildrakizumab til voksne ( $\geq 18$  år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling (behandling med biologiske lægemidler) og ikke har psoriasisartropati giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med guselkumab. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler med samme target.

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

**Kategori 1.** Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2.** Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3.** Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4.** Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5.** Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6.** Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

### 3 Forkortelser

BSA:	<i>Body Surface Area</i>
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
Dermbio:	National database for psoriasispatienter i biologisk behandling
DLQI:	<i>Dermatology life quality index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
mAb:	Monoklonalt antistof
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse effect</i> )
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tildrakizumab til moderat til svær plaque psoriasis er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)). Den kliniske merværdi af tildrakizumab vurderes i den generelle population af voksne ( $\geq$  18 år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover vurderes den kliniske merværdi i subpopulationerne af patienter, som har haft behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt samt specifikt på lægemidler med IL-23 og IL-12/23 target.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tildrakizumab anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Moderat til svær plaque psoriasis*

I Danmark, som i øvrige dele af verden, får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 80 %) [1,2].

Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis. Dog anses sygdommen som moderat til svær, hvis enten psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, eller det påvirkede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10, eller hvis patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette ”10-reglen” [3,4].

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport fra 2017 er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2017 var der registreret 2710 patienter, der havde modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [5]. Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har ledgener. Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [6].

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [7]. Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [7].

### *Nuværende behandling*

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen [6] og retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [8]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq$  10, BSA  $\geq$  10 % eller DLQI  $\geq$  10.

Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes ti biologiske lægemidler med forskellige virkningsmekanismer: fire Tumor Nekrose Faktor-alfa (TNF-alfa) hæmmere (infliximab, certolizumab pegol, etanercept og adalimumab), et anti-interleukin (IL)-12/23 (ustekinumab), to anti-IL-17 (secukinumab og ixekizumab), et anti-IL-17RA (brodalumab), et anti-IL-23 (guselkumab) og en PDE4-inhibitor (apremilast). De fleste af disse behandlinger virker dæmpende på immunsystemet.

Adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab og ustekinumab anbefales alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis, da de er vurderet til at have sammenlignelige effekter på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler [9].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter mindst to gange årligt. Der er i DDS-guidelines samt RADS' vejledning opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingsskift er nødvendigt. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen. For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Ilumetri er en systemisk, biologisk antistofbehandling, som administreres som injektion (subkutan á 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge). Indholdsstoffet tildrakizumab er et monoklonalt humaniseret antistof (mAb), der specifikt binder sig til det ekstracellulære humane interleukin (IL)-23. Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering, og samtidig begrænses den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Ilumetri har ikke indikation til patienter med ledgener. Hos patienter med specifikke karakteristika (bl.a. høj sygdomsbyrde, kropsvægt  $\geq 90$  kg) kan dosering med 200 mg overvejes [10].

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. ”Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tildrakizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis - 1.0”, som blev godkendt i Medicinrådet den 22. oktober 2018.

Ansøger har valgt guselkumab som komparator og har udarbejdet en indirekte sammenligning med placebo som fælles komparator. De indirekte sammenlignende analyser (udarbejdet efter Buchers metode) er gennemført for effektmålene PASI 75, PASI 90, alvorlige uønskede hændelser (SAEs), DLQI og behandlingsophør, alle ved uge 12-16 og 24-28. Fagudvalget har anført i protokollen, at den samlede kliniske merværdi af tildrakizumab baseres på en tidshorisont på 1 år, og at der ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Ansøger er derfor blevet bedt om at supplere uge 12-16 og 24-28-analyser med narrative sammenligninger af data for tildrakizumab og guselkumab af alle effektmål ved 1-års behandling. Tidshorisonten på 1 år er valgt som tidsenhed for alle effektmål for at kunne vurdere langtidseffekten og derved vedligeholdelsen af den kliniske effekt.

Ansøger har tilkendegivet, at der ikke foreligger publicerede data for subpopulationerne, som omfatter patienter, der enten har haft behandlingssvigt ved anvendelse af et biologisk lægemiddel generelt eller ved et lægemiddel med samme target.



Ansøger har desuden belyst forhold vedr. mulighed for behandlingspause, dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse, herunder muligheden for behandling med 200 mg, forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis samt vedligeholdelse af effekt mellem doseringer hver 12. uge, som efterspurgt af fagudvalget i protokollen.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning for det kliniske spørgsmål, som beskrevet i protokollen, og ansøgers litteratursøgning har resulteret i inklusion af nedenstående hovedstudier:

- reSURFACE 1 og 2 publiceret af Reich et al., 2017 (tildrakizumab) [11].
- VOYAGE 1 publiceret af Blauvelt et al., 2017 (guselkumab) [12].
- VOYAGE 2 publiceret af Reich et al., 2017 (guselkumab) [13].
- Othsuki et al., 2018 (guselkumab) [14].

Medicinrådet har, udover ovenstående studier, inddraget studieregistreringerne på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), produktresuméer samt data i EPAR for både tildrakizumab og guselkumab.

## 8 Databehandling

Ansøger har præsenteret sammenlignende analyser mellem tildrakizumab og komparator ved uge 12-16 og 24-28 på alle effektmål, hvor det var muligt. For tildrakizumab er uge 12-data for placebobehandlingen i reSURFACE-studierne fremskrevet til uge 28, mens uge 16-data for placebobehandlingen i VOYAGE-studierne er fremskrevet til uge 24. Denne fremskrivning er foretaget, da fagudvalget ønsker længst mulig opfølgningstid og samtidig vurderer, at der fra uge 12 til 28 ikke sker en ændring i respons for placeboarmen ift. de præspecificerede effektmål. Fagudvalget vurderer endvidere, at data for uge 24 og 28 er sammenligneligt, og vurderingen af det kliniske spørgsmål vil derfor blive baseret på data for uge 24-28.

De forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskelle til grundlag for vurderingen var, jf. protokollen, baseret på behandlingseffekter ved 1 år og ikke ved uge 12-16 eller 24-28. For tildrakizumab findes der kun

publicerede studier, som rapporterer data frem til uge 28 (reSURFACE 1 og 2), mens der for guselkumab er publiceret data frem til uge 48 (VOYAGE 1 og 2). Ansøger har indsendt upublicerede data til besvarelse af det kliniske spørgsmål ved ~1 år, så disse er ikke indgået i fagudvalgets vurdering af tildrakizumab. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at det tilgængelige datagrundlag ikke tillader vurdering af langtidseffekten af tildrakizumab.

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

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

*Hvad er den kliniske merværdi af tildrakizumab til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*

- Fagudvalget vurderer, at tildrakizumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med guselkumab. Evidensens kvalitet er lav.
- Fagudvalget vurderer, at den kliniske merværdi af tildrakizumab **ikke kan vurderes** til subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt.
- Fagudvalget vurderer, at den kliniske merværdi af tildrakizumab **ikke kan vurderes** til subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler med samme target.

#### 9.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

##### **reSURFACE 1 og reSURFACE 2 (tildrakizumab) [11]**

reSURFACE 1 og reSURFACE 2 er to randomiserede, multicenter, dobbelt-blindede, kontrollerede fase 3-studier. I reSURFACE 1 blev patienter (n = 772) randomiseret 2:2:1 til subkutan behandling med enten tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg eller placebo ved uge 0 og 4 (del 1). I reSURFACE 2 blev patienter (n = 1090) randomiseret 2:2:1:2 til behandling med tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg, placebo eller etanercept. Ved afslutning af del 1 i både reSURFACE 1 og 2 (dvs. ved uge 12) blev patienter, som frem til uge 12 havde modtaget placebo-behandling, re-randomiseret til at modtage enten tildrakizumab 200 mg eller 100 mg ved uge 12 og 16 og hver 12. uge derefter.

I begge studier blev patienter, som ved uge 28 havde opnået PASI  $\geq 50$ , re-randomiseret til behandling med enten tildrakizumab 100 mg, tildrakizumab 200 mg eller placebo. Patienter, som ved uge 28 ikke havde responderet på tildrakizumab ( $< \text{PASI } 50$ ), blev ekskluderet. Behandlingen fortsatte derefter frem til hhv. uge 64 (reSURFACE 1) og uge 52 (reSURFACE 2). Re-randomisering ved uge 12 og 28 blev udført ift. region og stratificeret ift. kropsvægt ( $\leq 90$  kg eller  $> 90$  kg). Bivirkningsprofilen blev vurderet blandt alle randomiserede patienter, som enten i del 1 eller 2, og modtog mindst én dosis tildrakizumab.

De primære endepunkter var andelen af patienter, som ved uge 12 havde opnået PASI 75 eller PGA-score på 'clear' eller 'minimal' med minimum en to-punkts reduktion fra baseline. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter, som havde opnået PASI 90 eller PASI 100 (uge 12), PASI 75 (uge 28),

DLQI-score på 0 eller 1 (uge 12 og 28) samt PGA-respons (uge 28). De primære endepunkter (PASI 75, PGA 0/1 samt sikkerhedsprofilen ved uge 12) og de vigtigste sekundære endepunkter (reSURFACE 1 og 2: PASI 90 ved uge 12 og DLQI ved uge 12 og 28; reSURFACE 2: PASI 75 og PGA ved uge 28) blev analyseret i det fulde datasæt (full analysis set). Det fulde datasæt var i del 1 defineret som alle randomiserede patienter, som modtog mindst én dosis af lægemidlet, mens det i del 2 var defineret som alle patienter, som fuldførte del 1 og påbegyndte del 2, og som modtog mindst én dosis af lægemidlet. Patienter med manglende data blev angivet til at være non-responders (non-responder imputering). I andre sekundære endepunkter, herunder DLQI, blev det fulde sæt af observerede data anvendt, dvs. der blev ikke foretaget imputering af manglende data.

#### **VOYAGE 1 (guselkumab) [12]**

VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparator kontrolleret fase 3-studie. 837 patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som kandiderede til biologisk behandling, blev randomiseret 2:1:2 til hhv. guselkumab 100 mg (329 patienter), placebo med skift til guselkumab efter 16 uger (174 patienter) og adalimumab doseret iht. produktresuméet (334 patienter). Studiet varede i 48 uger. Studiets primære endepunkter var andelen af patienter, som ved uge 16 opnåede IGA-score 0/1 samt andelen af patienter, som ved uge 16 opnåede PASI 90. Studiets sekundære endepunkter inkluderede PASI 90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som ved uge 24 eller 48 opnåede en DLQI-score på 0 eller 1 (ud af de patienter, der havde DLQI > 1 ved baseline). Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI 75 efter 16 uger et sekundært effektmål. Alle randomiserede patienter (intention-to-treat (ITT)-populationen) blev inkluderet ved analyse af de primære (PASI 90 og IGA 0/1 ved uge 16) og nogle af de sekundære endepunkter. Patienter med manglende data blev anset som non-respondere. Bivirkningsprofilen blev analyseret i alle patienter, som modtog mindst én dosis af interventionen.

#### **VOYAGE 2 (guselkumab) [13]**

VOYAGE 2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparator kontrolleret fase 3-studie. 1279 patienter indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg (n = 496), placebo med skift til guselkumab efter uge 16 (n = 248) eller adalimumab doseret iht. produktresuméet (n = 248). I uge 28 blev patienter i guselkumab-behandling, som havde opnået PASI 90, re-randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48. PASI 90 nonrespondere fra adalimumab-gruppen fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. PASI 90 respondere fra adalimumab-gruppen overgik til placebo i uge 28. Alle patienter blev fulgt i sammenlagt 48 uger. Studiets primære endepunkter var andelen af patienter, som ved uge 16 opnåede IGA-score 0/1 samt andelen af patienter, som ved uge 16 opnåede PASI 90. Studiets sekundære endepunkter inkluderede PASI 90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som ved uge 24 eller 48 opnåede en DLQI-score på 0 eller 1 (ud af de patienter, der havde DLQI > 1 ved baseline). Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI 75 efter 16 uger et sekundært effektmål. Analysen af de primære endepunkter (PASI 90 og IGA 0/1 ved uge 16) blev foretaget på alle randomiserede patienter (ITT-populationen). Patienter, som oplevede behandlingssvigt før uge 16, blev anset som non-respondere ved analyse af uge 16 endepunkter. Bivirkningsprofilen blev analyseret i alle patienter, som modtog mindst én dosis af interventionen.

**Table 1: Studiekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål**

Studie [reference]	Intervention	Komparator	NCT-nummer	Design	Stuelande	Placebo-kontrolleret periode (uger) <sup>a</sup>	Samlet behandlingsperiode (uger)
reSURFACE 1 [11]	Tildrakizumab	Placebo og etanercept	NCT01722331	Kontrolleret	Australien, Canada, Japan, Storbritannien og USA	12	64 <sup>b</sup>
reSURFACE 2 [11]	Tildrakizumab	Placebo og etanercept	NCT01729754	Kontrolleret	Østrig, Belgien, Canada, Tjekkiet, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Italien, Israel, Holland, Polen og USA	12	52 <sup>b</sup>
VOYAGE 1 [12]	Guselkumab	Placebo og ADA	NCT02207231	Kontrolleret	Australien, Canada, Tyskland, Ungarn, Korea, Polen, Rusland, Spanien, Taiwan og USA <sup>c</sup>	16	48 <sup>d</sup>
VOYAGE 2 [13]	Guselkumab	Placebo og ADA	NCT02207244	Kontrolleret	Australien, Canada, Tjekkiet, Tyskland, Korea, Polen, Rusland, Spanien og USA <sup>c</sup>	16	48 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Dette er den initiale placebo-kontrollerede periode.

<sup>b</sup> Publikationen rapporterer kun effekt frem til uge 28. Ved uge 12 blev patienter i placebo-behandling randomiseret 1:1 til behandling med tildrakizumab 100 mg eller tildrakizumab 200 mg. Ved uge 28 blev patienter, der havde opnået PASI  $\geq$  50, re-randomiseret til enten samme behandling, anden dosis af tildrakizumab eller placebo.

<sup>c</sup> Stuelande jf. "Listed Location Countries" i studieprotokol på clinicaltrials.gov.

<sup>d</sup> Ved uge 16 kunne patienter overgå til et 32-ugers extension-studie (uge 16-48) med behandling alene med guselkumab.

<sup>e</sup> Ved uge 16 overgik patienter i placebo-behandling til behandling med guselkumab. Ved uge 28 blev patienter, der havde opnået PASI 90, re-randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48.

## Population

### reSURFACE 1 og reSURFACE 2 (tildrakizumab) [11]

Inkluderede patienter var voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis defineret ved baseline BSA  $\geq 10$  %, PASI  $\geq 12$  samt Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 3$ . Alle patienter var kandidater til fototerapi eller systemisk behandling. Kvindelige patienter skulle være seksuelt afholdende eller anvende prævention. Eksklusionskriterierne inkluderede graviditet, aktiv eller latent ubehandlet tuberkulose, tidligere behandling med tildrakizumab eller andre IL-23 antagonistter samt en række konkurrerende lidelser/sygdomme, herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande. I reSURFACE 2 var et yderligere eksklusionskriterie tidligere behandling med etanercept.

### VOYAGE 1 (guselkumab) [12]

Patienter var voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis i mindst 6 mdr., og som kandiderede til lysbehandling eller systemisk terapi. Patienterne havde ved baseline IGA  $\geq 3$ , PASI  $\geq 12$  og BSA  $\geq 10$  %. Eksklusionskriterier inkluderede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med guselkumab eller adalimumab; anti-TNF-hæmmer-behandling de seneste 3 mdr.; anden biologisk behandling de seneste 6 mdr.; systemisk behandling eller lysbehandling de seneste 4 uger; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning, herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 mdr. efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer på tuberkulose.

### VOYAGE 2 (guselkumab) [13]

Patienter var voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 mdr. før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde PASI  $\geq 12$ , IGA  $\geq 3$  samt BSA  $\geq 10$  % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier inkluderede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med guselkumab eller adalimumab; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning, herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 mdr. efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå.

Ingen af de fire studier angiver andelen af patienter, der tidligere har oplevet svigt på biologisk behandling generelt eller på biologisk behandling med samme target (IL-23 og IL-12/23).

Fagudvalget vurderer, at populationerne i de fire studier er sammenlignelige med den danske patientpopulation ift. bl.a. kropsvægt, sygdomsvarighed og -alvorlighed.

**Tabel 2: Populationskarakteristika for vurderede studier til klinisk spørgsmål 1**

Studie [reference]	reSURFACE 1 [11]		reSURFACE 2 [11]		VOYAGE 1 [12]		VOYAGE 2 [13]		Othsuki [14]	
Behandlingsarm	Placebo	Tildrakizumab	Placebo	Tildrakizumab	Placebo	Guselkumab	Placebo	Guselkumab	Placebo	Guselkumab
Patienter, n	155	309	156	307	174	329	248	496	64	63
Alder, år Middelværdi ± SD Range	47,9 ± 13,5 19–76	46,4 ± 13,1 18–82	46,4 ± 12,2 20–76	44,6 ± 13,6 19–80	44,9 ± 12,9	43,9 ± 12,74	43,3 ± 12,4	43,7 ± 12,2	48,3 ± 10,56	47,8 ± 11,07
Mænd, n (%)	100 (65)	207 (67)	112 (72)	220 (72)	119 (68,4)	240 (72,9)	173 (69,8)	349 (70,4)	54 (84,4)	47 (74,6)
Vægt, kg (middelværdi ± SD)	87,50 ± 26,04	88,53 ± 23,87	88,74 ± 22,73	89,35 ± 22,12	NA	NA	NA	NA	71,56 ± 14,01†	74,27 ± 16,04
BMI (middelværdi ± SD)	NA	NA	NA	NA	28,9 ± 6,9	29,7 ± 6,22	29,6 ± 6,6	29,6 ± 6,5	25,42 ± 4,79†	26,33 ± 5,03
Sygdomsvarighed, år (middelværdi ± SD)	NA	NA	NA	NA	17,6 ± 12,4	17,9 ± 12,27	17,9 ± 11,9	17,9 ± 12,0	13,66 ± 10,29	14,39 ± 9,23
BSA, %-involvering af kroppen (middelværdi ± SD)	29,6 ± 17,28	29,7 ± 17,44	31,3 ± 14,75	34,2 ± 18,44	25,8 ± 15,9	28,3 ± 17,10	28,0 ± 16,5	28,5 ± 16,4	33,6 ± 18,39	37,9 ± 21,48
PASI-score (middelværdi ± SD)	19,3 ± 7,07	20,0 ± 7,85	20 ± 7,57	20,5 ± 7,63	20,4 ± 8,7	22,1 ± 9,49	21,5 ± 8,0	21,9 ± 8,8	25,92 ± 12,34	26,73 ± 12,20
DLQI-score (middelværdi ± SD)	13,2 ± 7,25	13,9 ± 6,68	13,7 ± 6,98	14,8 ± 7,24	13,3 ± 7,1	14,0 ± 7,48	15,1 ± 7,2	14,7 ± 6,9	10,6 ± 7,74	10,3 ± 7,27
Psoriasis-arthritis, n (%)	NA	NA	NA	NA	30 (17,2)	64 (19,5)	46 (18,5)	89 (17,9)	10 (15,6) §	10 (15,9) §
Tidl. systemisk behandling, n (%)	NA	NA	NA	NA	92 (52,9)	210 (63,8)	149 (60,1)	331 (66,7)	38 (59,4)	37 (58,7)
Tidl. biologisk behandling, n (%)	35 (23)	71 (23)	20 (13)	39 (13)	34 (19,5)	71 (21,6)	54 (21,8)	101 (20,4)	10 (15,6)	11 (17,5)

BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

† n = 63. § Diagnosis based on Classification Criteria for Psoriatic Arthritis.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

#### *PASI 75 (kritisk)*

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad. PASI 75 er reduktion i PASI-værdi med 75 % i forhold til baseline.

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: PASI 75 ved uge 24-28**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		0,0 [-38,8; 67,8] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,33 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00 og < 1,11	
	Ingen merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00 og øvre konfidensgrænse > 1	1,00 [0,57; 1,75]
	Negativ merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1	
Evidensens kvalitet	Moderat		

I reSURFACE 1 opnåede 74 % (229/309) og 6 % (9/155) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo PASI 75 ved uge 28. I reSURFACE 2 var andelen af patienter 70 % (216/307) og 6 % (9/156) for hhv. tildrakizumab og placebo [11].

I VOYAGE 1 opnåede 91 % (300/329) og 6 % (10/174) af patienterne i behandling med hhv. guselkumab og placebo PASI 75 ved uge 24 [12], mens det samme var tilfældet for hhv. 89 % (442/496) og 8 % (20/248) i VOYAGE 2 [13].

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning ved uge 24-28 er der beregnet en absolut forskel mellem tildrakizumab og guselkumab på 0,0 procentpoint. Den mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint er dermed ikke opnået.

Den relative forskel er på 1,00 (0,57; 1,75), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier, idet den nedre grænse for konfidensintervallet er < 1, og den øvre grænse er > 1.

Fagudvalget bemærker, at en større andel af de patienter, der får guselkumab i VOYAGE-studierne, opnår PASI 75, sammenlignet med andelen af patienter, som opnår PASI 75 i reSURFACE-studierne. I VOYAGE 2-studiet er der dog også flere af patienterne i placebo-armen, som opnår PASI 75. Den meta-analyserede relative risiko for henholdsvis guselkumab vs. placebo (12,5, 95 % CI: [9,09; 16,67]) og tildrakizumab vs. placebo (12,5, 95 % CI: [7,69; 20,0]) er ens. Sammenlagt bliver der derfor ingen forskel mellem lægemidlerne i den indirekte analyse.

Samlet vurderer fagudvalget, at tildrakizumab har ingen **klinisk merværdi** vedr. PASI 75 sammenlignet med guselkumab (moderat evidens kvalitet).



### PASI 90 (vigtig)

PASI 90 er reduktion i PASI-værdi med 90 %. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, hvorfor det er relevant også at lægge data for PASI 90 til grund for vurdering af klinisk effekt.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi:** PASI 90 ved uge 24-28

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		-14,4 procentpoint [-53,9; 90,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,33 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00 og < 1,11	
	Ingen merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00 og Øvre konfidensgrænse > 1	0,81 [0,30; 2,17]
	Negativ merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1	
Evidensens kvalitet	Moderat		

I reSURFACE 1 opnåede 48 % (147/309) og 3 % (4/155) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo PASI 90 ved uge 28. I reSURFACE 2 var andelen af patienter 52 % (161/307) og 1 % (2/156) for hhv. tildrakizumab og placebo [11].

I VOYAGE 1 opnåede 80 % (264/329) og 3 % (5/174) af patienterne i behandling med hhv. guselkumab og placebo PASI 90 ved uge 24 [12], mens det samme var tilfældet for hhv. 75 % (373/496) og 2 % (6/248) i VOYAGE 2 [13].

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning ved uge 24-28 er der beregnet en absolut forskel mellem tildrakizumab og guselkumab på -14,4 procentpoint til fordel for guselkumab. Den mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint er dermed ikke opnået.

Den relative forskel er på 0,81 (0,30; 2,17), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier, idet den nedre grænse for konfidensintervallet er < 1, og den øvre grænse er > 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at tildrakizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. PASI 90 sammenlignet med guselkumab (moderat evidens kvalitet).

### Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

For både tildrakizumab og guselkumab blev livskvalitet målt ved DLQI-spørgeskemaet. Fagudvalget havde i protokollen defineret den mindste klinisk relevante forskel som 15 procentpoint forskel i respons på andelen af patienter, som opnåede en DLQI-score på 0-1.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi:** Livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 24-28

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons	-30,6 procentpoint [-43,8; -4,8]
Evidensens kvalitet	Moderat	



I reSURFACE 1 opnåede 49 % (152/309) og 5 % (8/155) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo DLQI 0-1 ved uge 28. I reSURFACE 2 var dette tilfældet for 51 % (157/307) og 8 % (12/156) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo [11].

I VOYAGE 1 opnåede 59 % (195/329) og 4 % (7/174) af patienterne i behandling ved hhv. guselkumab og placebo DLQI 0-1 ved uge 24 [12], mens det samme var tilfældet for hhv. 57 % (283/496) og 3 % (8/248) i VOYAGE 2 [13].

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning ved uge 24-28 er der beregnet en absolut forskel mellem tildrakizumab og guselkumab på -30,6 % til fordel for guselkumab. Den mindste klinisk relevante forskel på 15 % er dermed opnået. Fagudvalget bemærker dog, at i VOYAGE-studierne ekskluderes patienter med baseline DLQI = 0-1 i analysen af uge 24 data, mens dette ikke er tilfældet i reSURFACE-studierne. Denne eksklusion stiller guselkumab dårligere ved sammenligningen med tildrakizumab ved uge 24-28. Ydermere betoner fagudvalget, at DLQI ikke er et optimalt redskab til måling af livskvalitet for psoriasispatienter, og at der derfor tages konservativt forbehold for dette.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tildrakizumab har en **negativ klinisk merværdi** vedr. livskvalitet sammenlignet med guselkumab (moderat evidens kvalitet).

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

SAEs omfatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet.

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi:** Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) ved uge 24-28

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint forskel		-1,0 procentpoint [-3,0;8,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko $\geq$ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1	0,72 [0,15;3,45]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1	
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I reSURFACE 1 blev der ved uge 28 registreret SAEs for 4 % (11/309) og 1% (1/155) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo. Det samme gjorde sig gældende for hhv. 4 % (13/307) og 3 % (4/156) af patienterne i reSURFACE 2 [11].

I VOYAGE 2 havde 4 % (18/496) og 1 % (3/248) af patienterne i behandling med hhv. guselkumab og placebo oplevet SAEs ved uge 28 [13]. SAEs blev ikke rapporteret i VOYAGE 1.

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning ved uge 24-28 er der beregnet en absolut forskel mellem tildrakizumab og guselkumab på -1,0 procentpoint. Dermed oplevede 1,0 procentpoint færre patienter i behandling med tildrakizumab alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med guselkumab. Den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint er dog ikke opnået.

Den relative forskel er på 0,72 (0,15; 3,45), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier, idet den nedre grænse for konfidensintervallet er < 1, og den øvre grænse er > 1.

Fagudvalget bemærker, at SAEer i reSURFACE 1 og 2 er opgjort som antallet af patienter med mindst én SAE i to tidsintervaller (uge 0-16 og uge 17-28) [11]. Patienter, som oplevede mindst én SAE i hvert af de to tidsintervaller, bliver derfor talt dobbelt i den samlede opgørelse af SAEs, hvilket stiller tildrakizumab dårligere i den statistiske sammenligning.

Samlet vurderer fagudvalget, at tildrakizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med guselkumab (lav evidenskvalitet).

### *Behandlingsophør (vigtig)*

Behandlingsophør reflekterer, hvor mange patienter som afbryder behandlingen i de kliniske studier uanset årsag, herunder bivirkninger og manglende effekt. Effektmålet er medtaget som indikator for behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling.

I den endelige ansøgning ses der en betydelig heterogenitet (84,5 %) ift. graden af behandlingsophør mellem placebo-armene i reSURFACE 1 (0,13 %) og reSURFACE 2 (0,06 %) ved uge 28. Ansøger har indsendt analyser baseret på to forskellige statistiske modeller, *fixed effects* modellen der anvendes hvis der ikke er tegn på heterogenitet, og *random effects* modellen der anvendes hvis der er heterogenitet. Dermed anvendes analysen der er baseret på *random effects* modellen i vurderingen af dette effektmål.

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi:** Behandlingsophør ved uge 24-28

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel		1,2 procentpoint [-1,9;13,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1	1,41 [0,36;5,56]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

I reSURFACE 1 blev der ved uge 28 registreret behandlingsophør for 13 % (41/309) og 6 % (9/155) af patienterne i behandling med hhv. tildrakizumab og placebo. I reSURFACE 2 var dette tilfældet for hhv. 6 % (18/307) og 9 % (14/156) af patienterne [11].

I VOYAGE 2 blev der ved uge 28 registreret behandlingsophør for 5 % (26/496) og 6 % (15/248) af patienterne i behandling med hhv. guselkumab og placebo [13]. Behandlingsophør blev ikke registreret i VOYAGE 1.

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning ved uge 24-28 er der beregnet en absolut forskel mellem tildrakizumab og guselkumab på 1,2 % til fordel for guselkumab. Den mindste klinisk relevante forskel på 15 % er dermed ikke opnået.

Den relative forskel er 1,41 (0,36; 5,56), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier, idet den nedre grænse for konfidensintervallet er < 1, og den øvre grænse er > 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at tildrakizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

### PASI 90 i subpopulationer (vigtig)

For subpopulationerne af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt samt specifikt på lægemidler med hhv. IL-23 og IL-12/23-target, ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med tildrakizumab har den ønskede effekt. En effekt af tildrakizumab i disse populationer vil potentielt betyde flere behandlingsmuligheder for patienterne.

Ansøger angiver dog, at der ikke foreligger publicerede data for de to subpopulationer. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at den tilgængelige evidens ikke tillader en vurdering af den kliniske merværdi af tildrakizumab for subpopulationerne af patienter med behandlingssvigt på et biologisk lægemiddel generelt eller på et biologisk lægemiddel med samme target.

#### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis er samlet set vurderet som værende **lav**, da evidensens kvalitet for det laveste vurderede kritiske effektmål, er **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet. Overordnet var alle studier af høj kvalitet, og der blev ikke nedgraderet for risiko for bias (se bilag 1).

For alvorlige uønskede hændelser (SAEs) blev evidensens kvalitet nedjusteret for ”*Imprecision*”, da konfidensintervallet er bredt og inkluderer både negativ og positiv merværdi. For effektmålet behandlingsophør er der nedjusteret både for ”*Inconsistency*” (heterogeniteten i meta-analysen var høj) og for ”*Imprecision*” (konfidensintervallet er bredt og inkluderer både negativ og positiv merværdi).

Da merværdien af tildrakizumab sammenlignet med guselkumab er vurderet via indirekte sammenligninger med placebo som fælles komparator, er der for alle effektmål nedjusteret for ”*Indirectness*”.

#### 9.1.4 Konklusion for voksne ( $\geq 18$ år) med moderat til svær plaque psoriasis

Fagudvalget vurderer, at tildrakizumab giver en **ingen klinisk merværdi** for voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).

Effektmål	Vigtighed	Aggregeret kategori	Evidenskvalitet
PASI 75	Kritisk	Ingen klinisk merværdi	Moderat
PASI 90	Vigtig	Ingen klinisk merværdi	Moderat
Livskvalitet	Vigtig	Negativ klinisk merværdi	Moderat
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Ingen klinisk merværdi	Lav
Behandlingsophør	Vigtig	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
PASI 90 <i>Svigt på biologisk lægemiddel generelt</i>	Vigtig	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes

PASI 90 <i>Svigt på biologisk lægemiddel med samme target</i>	Vigtig	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
<b>Samlet kategori</b>		<b>Ingen klinisk merværdi</b>	<b>Lav</b>

I den samlede vurdering vægter fagudvalget, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem tildrakizumab og guselkumab for de kritiske effektmål PASI 75 og SAEs samt for de vigtige effektmål PASI 90 og behandlingsophør.

Fagudvalget bemærker, at ansøger som komparator har valgt guselkumab, som er en anden IL-23-hæmmer og er blandt de mest effektive psoriasis-præparater på markedet.

For det vigtige effektmål livskvalitet vurderer fagudvalget, at tildrakizumab giver en negativ klinisk merværdi sammenlignet med guselkumab. Fagudvalget bemærker dog, at DLQI er et generelt dermatologisk redskab, som ikke er optimalt til måling af psoriasis-specifikke gener. Vurderingen af dette effektmål er derfor forbundet med en vis usikkerhed.

Fagudvalget vurderer samlet set, at tildrakizumab og guselkumab har sammenlignelig effekt, og at tildrakizumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med guselkumab.

Evidenskvaliteten er lav for det kritiske effektmål ”alvorlige uønskede hændelser”, dermed er den samlede evidenskvalitet ligeledes vurderet at være lav.

## 10 Andre overvejelser

Ansøger har leveret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som specificeret i protokollen for tildrakizumab:

- Mulighed for behandlingspause.
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse. Fagudvalget ønsker specifikt en uddybning af 200 mg doseringsgruppen (”patienter med specifikke karakteristika bl.a. høj sygdomsbyrde og kropsvægt  $\geq 90$  kg”), herunder om der er forskelle i behandlingseffekt i forhold til 100 mg doseringen, og hvad der forstås ved ”høj sygdomsbyrde”. Derudover ønsker fagudvalget en estimering af andelen af patientpopulationen, som forventes at tilhøre gruppen med behov for 200 mg dosering.
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.
- Vedligeholdelse af effekt mellem doseringer hver 12. uge.

Samlet set vurderer fagudvalget, at oplysninger om disse forhold ikke påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi af tildrakizumab.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor:

### *Mulighed for behandlingspause*

Der er ikke publiceret specifikke undersøgelser af mulighed for behandlingspause. Ansøger har indsendt upublicerede data til at besvare dette forhold, så disse er ikke indgået i fagudvalgets vurdering af tildrakizumab. Fagudvalget kan derfor ikke forholde sig til muligheden for behandlingspause ved behandling med tildrakizumab.

### *Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse*

Der foreligger ikke publicerede data fra reSURFACE-studierne for dosisreduktion eller behandlingsintervalforlængelse ift. indikationen for tildrakizumab på 100 mg. Ansøger henviser dog til et fase 2b-studie (NCT01225731 [15]), hvor PASI 75 respondere ved uge 16 blev re-randomiseret til behandling med tildrakizumab 100 mg hver 12. uge eller tildrakizumab 25 mg hver 12. uge. Andelen af patienter, som ved uge 52 havde bibeholdt PASI 75 var 97 % og 70 % for hhv. tildrakizumab 100 mg og 25 mg, og forskellen i effekt mellem de to doser var statistisk signifikant ( $p < 0,005$ ). Fagudvalget bemærker, at der er en stor del af patienterne, der har effekt på den lave dosis, og fagudvalget kunne have ønsket at se data for en dosis på 50 eller 75 mg. hver 12. uge

Ift. administration af 200 mg til patienter med specifikke karakteristika (høj sygdomsbyrde eller kropsvægt > 90 kg) angiver ansøger, at der i den generelle patientpopulation i fase 3-studierne ikke er påvist signifikante forskelle i hverken behandlingseffekt eller bivirkningsprofil ved behandling med tildrakizumab 100 mg sammenlignet med tildrakizumab 200 mg.

Definitionen af høj sygdomsbyrde er ikke klart angivet i hverken produktinformationen eller EPAR'en for tildrakizumab [10,16]. I EPAR'en angives det, at der ud fra farmakokinetiske studier ikke sås en sammenhæng mellem øget dosering af tildrakizumab og forbedret klinisk respons [16]. Ansøger har desuden indsendt upublicerede data til besvarelse af dette forhold, så disse er ikke indgået i fagudvalgets vurdering af tildrakizumab.

I forhold til dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse anbefaler fagudvalget at følge indikation for tildrakizumab, da der ikke er tilstrækkelige data for andre doseringsregimer.

### *Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis*

Ansøger angiver, at den anbefalede dosis for tildrakizumab (100 mg ved uge 0, 4 og hver 12. uge derefter) blev fastlagt på baggrund af fase 2 og 3-studier [11,15], som viste den mest optimale behandlingseffekt ved behandling ved disse tidsintervaller. Data fra fase 2-studiet [15] såvel som halveringstiden for tildrakizumab (23,4 dage [16]) viste, at en hyppig dosering resulterede i hurtig behandlingseffekt. På denne baggrund blev en *loading* dosis ved uge 4 fastlagt. De to fase 3-studier [11] har fundet den anbefalede dosering både optimal, effektiv og sikker, og ansøger angiver, at lignende data ikke er tilgængeligt for en lavere doseringshyppighed inden for de første 12 uger af behandlingen.

Ansøger angiver endvidere, at med en halveringstid på 23,4 dage er en vedligeholdelsesdosis på tildrakizumab 100 mg nok til at holde serumkoncentrationer på det terapeutiske niveau. Dog er længere tids behandling nødvendig for at opnå det terapeutiske niveau, hvis der udelukkende gives en vedligeholdelsesdosis. Dosering i uge 4 resulterer i en fordobling af plasmaniveauer og dalværdier, hvilket svarer til niveauerne i *steady state* (defineret ved, at udskillelsen af lægemidlet er lig med indtagelsen).

I forhold til forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis angiver ansøger, at den anbefalede dosering ved uge 4 og 12 resulterer i den mest optimale effekt i hhv. initial- og vedligeholdelsesfasen. Fagudvalget er enige i dette, da der ikke er tilstrækkelige data på andre doseringsregimer.

### *Vedligeholdelse af effekt mellem doseringer hver 12. uge*

Der er ikke publiceret data, der beskriver vedligeholdelsen af effekt mellem doseringer hver 12. uge. Fagudvalget kan derfor ikke forholde sig til vedligeholdelse af effekt mellem doseringer hver 12. uge ved behandling med tildrakizumab.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tildrakizumab til voksne ( $\geq 18$  år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling (behandling med biologiske lægemidler) og ikke har psoriasisartropati giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med guselkumab. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler med samme target.

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tildrakizumab til voksne ( $\geq 18$  år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling (behandling med biologiske lægemidler) og ikke har psoriasisartropati giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med guselkumab. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt.
- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler med samme target.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [6]. Medicinrådet har endnu ingen terapivejledning på området.

Den eksisterende RADS-behandlingsvejledning hviler på en netværksmetaanalyse, som ikke inkluderer tildrakizumab. Indtil en fornyet metaanalyse er udarbejdet, må tildrakizumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren guselkumab anses for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, som aktuelt alle anbefales som 1. linjebehandlinger til psoriasis uden ledgener samt guselkumab, brodalumab og certolizumab pegol, som er anbefalet af Medicinrådet. Dette er begrundet med samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil.



## 14 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [https://dermbio.dk/year\\_report\\_2017](https://dermbio.dk/year_report_2017)
6. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
7. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
8. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
9. Medicinrådet. Lægemiddelrekommendation for lægemidler til behandling af psoriasis [internet]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10592/laegemiddelrek-for-2-generations-immunmod-laegemidler-til-psoriasis-vers11.pdf>
10. EMA. Tildrakizumab, Ilumetri produktresumé. Senest opdateret 9. oktober 2018 [internet]. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000697/WC500058505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf)
11. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390(10091):276–88.
12. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17.
13. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418–31.
14. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053–62.
15. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab ( MK-3222 ), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;930–9.
16. EMA. Tildrakizumab, Ilumetri EPAR. Senest opdateret 9. oktober 2018 [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

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

Tidligere medlemmer, som har taget del i processen: Lars Erik Bryld, overlæge, ph.d. og Lars Iversen, professor.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Madina Saidj (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)



## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 16.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias er vurderet for alle studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Studiernes risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8, se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>).

#### 16.1.1 reSURFACE 1

**Risiko for bias for studie:** reSURFACE 1 ([NCT01722331](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01722331)) Reich et al., 2017 [11]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	<b>Up to week 28 (part 1 and 2):</b> In part 1, patients were randomized in a 2:2:1 ratio to receive one of the three treatments: tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg or placebo. In part 2, the patients receiving active substances in part 1 continued with their treatment, while the patients receiving placebo were re-randomized to either tildrakizumab 200 mg or tildrakizumab 100 mg.
Allocation concealment	<b>Low</b>	The contract research organization (Parexel) generated computer-generated randomization sequences, and an interactive voice-response system and interactive web-response system was used by Parexel to allocate participants to groups. Investigators, participants, and study personnel were blinded to group allocation and remained blinded until completion of the studies.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	A double-masking technique was used, in which tildrakizumab and its matching placebo were identical in appearance and packaging. Additional placebo doses were administered to maintain masking.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	The team doing the analysis was blinded until the database was locked (while no interim analyses were done).
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	772 patients underwent randomization, while over 96 % (744 patients) completed the part 1 and 88 % (676 patients) completed the part 2.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

## 16.1.2 reSURFACE 2

**Risiko for bias for studie:** reSURFACE 2 (NCT01729754) Reich et al., 2017 [11]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	<b>Up to week 28 (part 1 and 2):</b> In part 1, patients were randomized in a 2:2:1:2 ratio to receive one of the four treatments: tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg, placebo, or etanercept 50 mg. In part 2, the placebo group was re-randomised (1:1) to tildrakizumab 200 mg or 100 mg, while the patients receiving active substances in part 1 continued with their treatment.
Allocation concealment	<b>Low</b>	The contract research organization (Parexel) generated computer-generated randomization sequences, and an interactive voice-response system and interactive web-response system was used by Parexel to allocate participants to groups. Investigators, participants, and study personnel were blinded to group allocation and remained blinded until completion of the studies.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	A double-masking technique was used, in which tildrakizumab and its matching placebo or etanercept and its matching placebo were identical in appearance and packaging. Additional placebo doses were administered to maintain masking.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	The team doing the analysis was blinded until the database was locked (while no interim analyses were done).
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	1090 patients underwent randomization, while over 98 % (1076 patients) completed the part 1 and 91 % (995 patients) completed the part 2.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

## 16.1.3 VOYAGE 1

**Risiko for bias for studie:** VOYAGE 1 ([NCT02207231](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02207231)) Blauvelt et al., 2017 [12]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive guselkumab, placebo followed by guselkumab or adalimumab.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Randomization generated via permuted block method. Central randomization was implemented using an interactive www response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Unclear</b>	<p>All randomized patients were included in the primary and secondary efficacy analyses; data analyzed by randomized treatment group. Safety analyses included all patients who received <math>\geq 1</math> dose of guselkumab.</p> <p>Patients who discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE worsening or who started a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered nonresponders (binary endpoints) or had baseline values carried over (continuous endpoints). Other patients with missing data were considered nonresponders for binary endpoints (non-responder imputation). Because of insufficient information on procedure and multiple imputation not used, risk of bias is judged unclear.</p> <p>DLQI response was specifically analyzed for patients with DLQI &gt; 1 at baseline (n = 320 for guselkumab, n = 319 for adalimumab), as pre-specified in study protocol (clinicaltrials.gov). We consider this to be a deviation from standard good practice, however due to only few patients being excluded from these analyses (3-4,5 %) we do not consider that it has affected the results substantially.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

## 16.1.4 VOYAGE 2

**Risiko for bias for studie:** VOYAGE 2 [NCT02207244](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02207244) Reich et al., 2017 [13]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patients were randomized 2:1:1 to guselkumab; placebo followed by guselkumab; or adalimumab. At week 28, guselkumab-treated patients achieving PASI 90 (responders) were rerandomized in a 1:1 ratio to guselkumab or placebo. Patients were randomized using a permuted block method at baseline.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Central randomization occurred using an interactive web-based response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	To maintain the blind, both guselkumab and adalimumab placebos were administered as necessary. Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) (ClinicalTrials.gov).
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	Adequate blinding. Nothing suggests that masking/blinding was unveiled during the study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Unclear</b>	<p>All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. Safety analyses included all patients receiving at least 1 study agent administration (<math>\geq 1</math> dose of guselkumab).</p> <p>Patients who discontinued treatment due to lack of efficacy or an adverse event [AE] of worsening of psoriasis, or started a protocol-prohibited medication/therapy to improve psoriasis were considered treatment failures. Patients meeting treatment failure criteria before week 16 and patients not returning for week-16 evaluation were considered nonresponders for the week-16 primary end points. Statistical handling of missing data/nonresponders is not clarified.</p> <p>When assessing DLQI response, the percentage of participants who achieved a DLQI score = 0 or 1 was analyzed for patients with baseline DLQI &gt; 1 only (n = 491 for guselkumab; n = 246 at week 16), as specified in the study protocol (Clinical Trials.gov).</p> <p>We consider this to be a deviation from good clinical practice, however, as only a few patients were excluded from these analyses (0.8-1 %), we do not consider this to have substantially affected the results.</p>

Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

## 16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tildrakizumab

*Hvad er den kliniske merværdi af tildrakizumab til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*

### 16.2.1 GRADE evidensprofil, tildrakizumab vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tildrakizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>PASI75</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	445/616 (72.2%)	18/311 (5.8%)	<b>RR 12.50</b> (7.69 to 20.00)	<b>666 more per 1.000</b> (from 387 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>PASI90</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	308/616 (50.0%)	6/311 (1.9%)	<b>RR 25.00</b> (11.11 to 50.00)	<b>463 more per 1.000</b> (from 195 more to 945 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>DLQI</b>												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tildrakizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	309/616 (50.2%)	20/311 (6.4%)	<b>RR 7.69</b> (5.00 to 12.50)	<b>430 more per 1.000</b> (from 257 more to 740 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	24/616 (3.9%)	5/311 (1.6%)	<b>RR 2.17</b> (0.82 to 5.88)	<b>19 more per 1.000</b> (from 3 fewer to 78 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Behandlingsophør</b>												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	59/616 (9.6%)	23/311 (7.4%)	<b>RR 1.22</b> (0.36 to 4.17)	<b>16 more per 1.000</b> (from 47 fewer to 234 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

*Explanations*

a. Konfidensintervallet inkluderer både negativ og positiv merværdi.

b. Heterogeniteten i metanalysen var høj ( $I^2 = 84,5\%$ ).



## 16.2.2 GRADE evidensprofil, guselkumab vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	guselkumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>PASI75</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	742/825 (89.9%)	30/422 (7.1%)	<b>RR 12.50</b> (9.09 to 16.67)	<b>818 more per 1.000</b> (from 575 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>PASI90</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	637/825 (77.2%)	11/422 (2.6%)	<b>RR 33.33</b> (16.67 to 50.00)	<b>843 more per 1.000</b> (from 408 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>DLQI</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	478/825 (57.9%)	15/422 (3.6%)	<b>RR 16.67</b> (10.00 to 50.00)	<b>557 more per 1.000</b> (from 320 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	guselkumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18/496 (3.6%)	3/248 (1.2%)	<b>RR 3.03</b> (0.89 to 10.00)	<b>25 more per 1.000</b> (from 1 fewer to 109 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Behandlingsophør</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	26/496 (5.2%)	15/248 (6.0%)	<b>RR 1.19</b> (0.74 to 1.96)	<b>11 more per 1.000</b> (from 16 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

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

*Explanations*

a. Konfidensintervallet indeholder både negativ og positiv merværdi.