

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis

Handelsnavn	Kyntheum
Generisk navn	Brodalumab
Firma	Leo Pharma AB
ATC-kode	L04AC12
Virkningsmekanisme	Human interleukin-17 receptor A (IL-17RA) antagonist
Administration/dosis	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14288
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

Selvom der er konstateret en lille klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets 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 ikke-alvorlige 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. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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.

Forkortelser

BSA:	Body Surface Area
CI:	Konfidensinterval
Dermbio:	National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
IL:	Interleukin
PASI:	Psoriasis Area Severity Index
OR:	Odds Ratio
SAE:	Serious Adverse Event dvs. alvorlig uønsket hændelse
sPGA:	Static Physician Global Assessment of Psoriasis

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling	7
6	Klinisk merværdi	7
6.1	Klinisk spørgsmål	7
6.1.1	Gennemgang af studier	7
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	14
7	Andre overvejelser	15
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
10	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
11	Referencer	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
13	Bilag 2: GRADE evidensprofiler.....	20
13.1	Risiko for bias til brug i GRADE evaluering	20
13.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab	22

1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af brodalumab sammenlignet med ustekinumab (ustekinumab er aktuelt ligestillet med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger) med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale brodalumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis. Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra Leo Pharma AB og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Medicinrådets endelige anbefaling vedr. ibrugtagning af brodalumab.

2 Baggrund

Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af deres levetid. 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. Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10 eller 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 (2015) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2015 var der registreret 3053 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksisser i Danmark [5]. Ca. 40 % af behandlingsregimerne afbrydes, hvor manglende behandlingseffekt er den primære årsag [6]. Desuden ses en del bivirkninger ved behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, hvorunder øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter herunder øget infektionstendens [5,7]. Det forventede antal patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, er på landsplan ca. 100 nye patienter per år. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [7]. I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette er blandt andet grundet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [8]; livskvalitetsundersøgelser har vist, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8]. Psoriasis forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder.

Anvendelse af brodalumab

Brodalumab (Kyntheum) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge). Lægemidlet er beregnet til anvendelse under vejledning og supervision af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af psoriasis. Såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv foretage injektionerne efter oplæring i subkutan injektionsteknik. Det aktive stof brodalumab virker ved at binde til IL-17 receptor A. Herved blokeres interaktionen mellem proteinerne IL-17A, 17F, 17A/F, 17C samt 17E og receptoren. Signaleren i keratinocytterne, som forårsager inflammation, forhindres og den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er

målrettet IL-17A signalering, ved at binde sig til IL-17 receptoren fremfor at binde til IL-17A proteinet. Brodalumab er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati [9].

3 Metode

Medicinrådet har den 1. december 2017 modtaget den endelige ansøgning fra Leo Pharma AB.

Medicinrådets sekretariat har kvalitetsvurderet ansøgningen. Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling", som blev godkendt i Medicinrådet den 17. november 2017.

I den endelige ansøgning har ansøger opgivet "behandlingsophør på grund af uønskede hændelser" fremfor "behandlingsophør uanset årsag", som angivet af fagudvalget i protokollen. Medicinrådet har den 13. december 2017 modtaget et addendum med data for de absolutte forskelle i effekt for effektmålet "behandlingsophør uanset årsag". Til besvarelse af fagudvalgets øvrige overvejelse vedr. mulighed for behandlingspause har ansøger anvendt data fra studiet AMAGINE-1, et fase 3-studie, som undersøger seponering og genstart af behandling med brodalumab. Ansøger har i den endelige ansøgning også indsendt et abstract, som ikke er medtaget i vurderingen.

Medicinrådet har desuden konsulteret studieregistreringen på clinicaltrials.gov (NCT01708602 samt NCT01708629) samt data i EPAR'en.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for brodalumab, hvilket samlet har resulteret i inklusion af 2 publikationer omhandlende tre kliniske hovedstudier:

AMAGINE-1 publiceret i Papp 2016 [10]

AMAGINE-2 og AMAGINE-3, som er to identiske fase-3 studier publicerede i Lebwohl 2015 [11].

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 per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per 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 effektmål 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.

5 Databehandling

Ansøger har indsendt data fra tre randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede fase 3-studier: AMAGINE-1, 2 og 3. AMAGINE-2 og AMAGINE-3 er identiske randomiserede, dobbeltblindede kontrollerede fase 3-studier med direkte sammenligning til komparator (ustekinumab) frem til uge 52. Disse to studier ligger til grund for kategorisering af merværdi for de i protokollen angivne effektmål for den totale population: voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.

Ansøger har i overensstemmelse med Medicinrådets protokol indsendt data på de ønskede studiearme, som inkluderer patienter i konstant behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge. Ansøger har i deres endelige ansøgning anvendt statistik-pooling¹ af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinrådet har udarbejdet metaanalyser og har også anvendt resultater herfra til vurdering af den kliniske merværdi. Resultaterne afviger dog ikke fra hinanden.

6 Klinisk merværdi

6.1 Klinisk spørgsmål

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

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab (**moderat evidenskvalitet**).

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

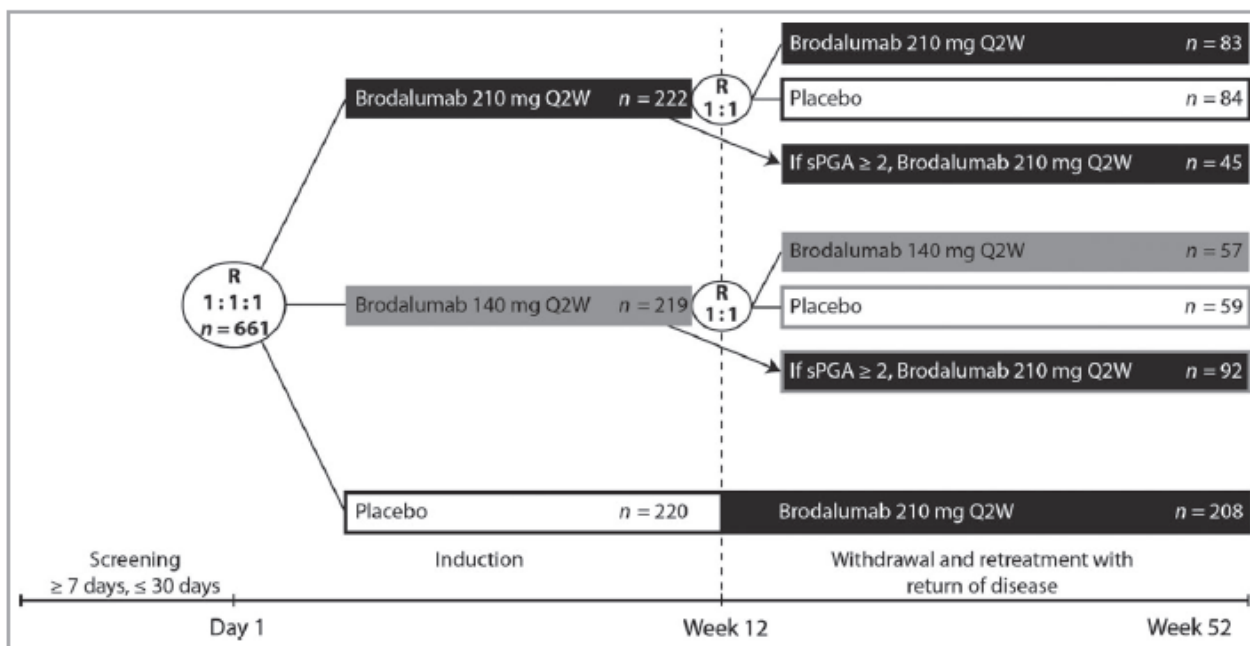
6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

AMAGINE-1

AMAGINE-1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret 1:1:1 til henholdsvis brodalumab 210 mg hver 2. uge (222 patienter), brodalumab 140 mg hver 2. uge (219 patienter) og placebo (220 patienter). Patienter i brodalumabbehandling blev efter en induktionsfase på 12 uger stoppet i behandling. Patienter med en static physician's global assessment (sPGA) score på 1 eller 0 ved uge 12 blev herefter re-randomiseret 1:1 til at modtage behandling med brodalumab 210 mg eller placebo. Patienter med en sPGA ≥ 2 blev behandlet med 210 mg brodalumab hver 2. uge. Patienter randomiseret til placebo fra start blev ved uge 12 behandlet med brodalumab 210 mg hver 2. uge. Det primære endepunkt i studiet var andel patienter, som opnåede PASI75 [10].

¹ Pooling er en metode, der kan bruges til at kombinere data fra relaterede studier. Ved simpel pooling kombineres data uden vægtning, dvs. analysen udføres, som om dataene stammer fra samme studie. Herved tages ikke højde for eventuelle vigtige forskelle i studie- og patientkarakteristika, hvilket kan give ukorrekte resultater. I meta-analyse vægtes data fra studierne først og kombineres derefter. I dette tilfælde er de to studier AMAGINE-2 og -3 dog så identiske, at meta-analysen ikke giver væsentlig anderledes estimater end de af ansøger fremkomne data ved pooling.



Design AMAGINE-1 (Papp 2016 [10], open access artikel, Creative Commons rettigheder)

AMAGINE-2 og AMAGINE-3 (primære studier til vurdering af klinisk merværdi)

AMAGINE-2 og AMAGINE-3 er identiske randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv komparator-kontrollerede fase 3-studier. Ustekinumab indgik som aktiv komparator. Begge studier inkluderede en induktionsfase på 12 uger og en vedligeholdelsesfase på 40 uger. 1831 patienter i AMAGINE-2 og 1881 i AMAGINE-3-studiet blev inden induktionsfasen randomiseret i en 2:2:1:1 ratio til behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 2. uge, ustekinumab eller placebo. Efter 12 uger blev patienter, som i induktionsfasen blev randomiseret til behandling med brodalumab, re-randomiseret i en 2:2:1:1 ratio til et af 4 vedligeholdelsesregimer: brodalumab 210 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 4. uge eller brodalumab hver 8. uge. Patienter som i induktionsfasen var tildelt behandling med ustekinumab forblev i denne behandling, og patienter i placebo-gruppen skiftede til behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge efter 12 uger. Et af de primære endepunkter i studiet var andel patienter, som opnåede PASI75 eller derover efter 12 uger [11].

Grundet copyright rettigheder henvises til illustration af studiedesign for AMAGINE-2 og AMAGINE-3 i Supplementary Appendix til Lebwohl 2015 [11] (figur S1 Study design, side 6).

Population

AMAGINE-1

Patienter inkluderet i AMAGINE-1 var voksne ≥ 18 år med stabil moderat til svær plaque psoriasis de seneste 6 måneder, og som af studie-investigatør blev vurderet egnede kandidater til biologisk behandling. Patienterne havde ved baseline en body surface area, BSA $\geq 10\%$, en sPGA score ≥ 3 , og et PASI ≥ 12 . Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer (erythrodermisk psoriasis, pustuløs psoriasis, guttat psoriasis), lægemiddelinduceret psoriasis samt andre hudlidelser herunder eksem; kendt Crohns sygdom; en række konkurrerende lidelser / sygdomme herunder infektioner og ukontrollerede systemiske

tilstande; en række abnormiteter i laboratorietest; tidligere behandling med anden anti-IL 17 biologisk behandling; tidligere ophør med psoriasisbehandling. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studiet, kan ses i nedenstående tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [10].

AMAGINE-2 og AMAGINE-3 (primære studier til vurdering af klinisk merværdi)

Inklusions- og eksklusionskriterier var ens for AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Patienter inkluderet i begge studier var voksne ≥ 18 år med stabil moderat til svær plaque psoriasis de seneste 6 måneder, og som af studie-investigator blev vurderet egnede kandidater til biologisk behandling. Patienterne havde ved screening samt ved baseline en body surface area, BSA ≥ 10 %, en sPGA score ≥ 3 og et PASI ≥ 12 . Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer (erythrodermisk psoriasis, pustuløs psoriasis, guttat psoriasis), lægemiddelinduceret psoriasis samt andre hudlidelser herunder eksem; kendt Crohns sygdom; en række konkurrerende lidelser / sygdomme herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande; en række abnormiteter i laboratorietest; tidligere behandling med ustekinumab eller anden anti-IL 17 biologisk behandling; graviditet og amning herunder planer om graviditet under studieforløb; ikke-efterlevelse af kriterier for brug af kontraception for fertile kvinder. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i tabellen nedenfor. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [11].

Tabel over baseline-patientkarakteristika

Patientkarakteristika ved baseline	AMAGINE-1 (n=661)	AMAGINE-2* (n=1831)	AMAGINE-3* (n=1881)
Antal patienter i behandlingsarm / komparatorarm	-	612/300	624/313
Alder, år (middelværdi \pm SD)	46,3 (\pm 12,9)	44,6 (\pm 12,8)	44,8 (\pm 13,0)
Køn, antal mænd (andel mænd)	484 (73,2 %)	1258 (68,7 %)	1288 (68,5 %)
Vægt, kg (middelværdi \pm SD)	90,8 (\pm 21,7)	91,5 (\pm 22,9)	89,5 (\pm 22,0)
Sygdomsvarighed, år (middelværdi \pm SD)	20,2 (\pm 12,6)	18,6 (\pm 12,2)	17,7 (\pm 11,9)
BSA, %-involvering af kroppen (middelværdi \pm SD)	26,5 (\pm 16,5)	26,9 (\pm 17,3)	28,3 (\pm 17,8)
PASI score (middelværdi \pm SD)	19,7 (\pm 7,3)	20,3 (\pm 8,2)	20,2 (\pm 8,4)
DLQI score (middelværdi \pm SD)	14,1 (\pm 7,2)	14,7 (\pm 7,0)	14,5 (\pm 7,2)
Andel patienter med psoriasisartrit	27,4 %	18,6 %	20,4 %
Andel i tidl. systemisk behandling eller fototerapi	-	76 %	68 %
Andel i tidl. biologisk behandling	46 %	29 %	25 %
Andel med tidl. svigt biologisk behandling før eller på dag 1	18,5 %	13,2 %	9,5 %

* *Vurderingen af den kliniske merværdi per effektmål beror alene på AMAGINE-2 og AMAGINE-3 studierne, for behandlingsarm med konstant brodalumab dosis på 210 mg sammenlignet med behandlingsarm med ustekinumab, i henhold til det kliniske spørgsmål i protokollen.*

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Indplaceringen af de relative forskelle baserer sig på væsentlighedskriterier for merværdikategorier defineret i Medicinrådets metodehåndbog. For positive effektmål sker indplacering baseret på reciprokke tærskelværdier for den komplementære hændelse.

PASI75 (kritisk)

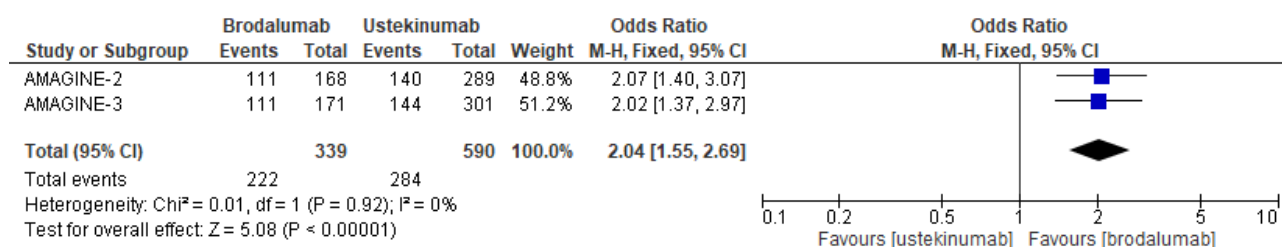
Andelen af patienter, som opnåede PASI75, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering	
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons	17,35 (10,88;23,82)	
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	2,04 (1,55;2,69)*
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data, som indgår i Medicinrådets vurdering.

* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinrådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har poollet (jf. beskrivelse i fodnote, afsnit 5) data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne samt angivet data for de individuelle studier. Medicinrådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

Andelen af patienter, som opnåede PASI75, var 65,5 % og 48,1 % for hhv. brodalumab og ustekinumab. Der var dermed 17,35 procentpoint flere patienter i brodalumabbehandling, som opnåede PASI75-respons i løbet af 52 uger. Konfidensintervallet for den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af dette effektmål. Resultaterne af metaanalysen viser en relativ forskel, beregnet som odds ratio (OR), på 2,04 (1,55;2,69) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at brodalumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI75 sammenlignet med ustekinumab.

PASI90 (vigtig)

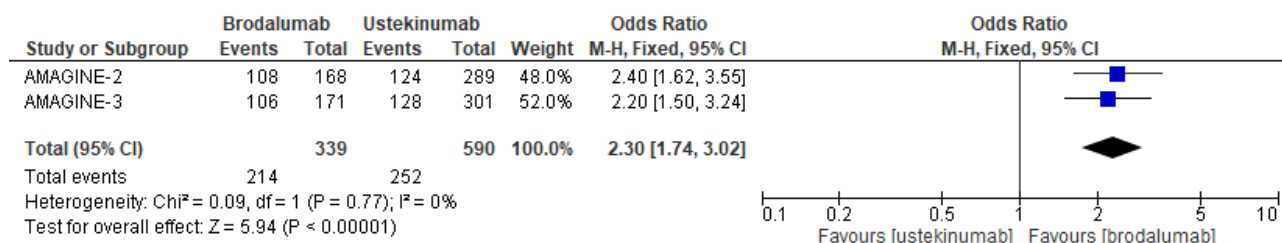
Andelen af patienter, som opnåede PASI90, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

Tabel for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI90

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		20,41 (13,91;26,92)
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	2,30 (1,75;3,02)*
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data, som indgår i Medicinerådets vurdering.

* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinerådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har angivet poolede samt individuelle data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne. Medicinerådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, var 63,1 % og 42,7 % for patienter behandlet med hhv. brodalumab og ustekinumab. Der var dermed 20,4 procentpoint flere patienter i brodalumabbehandling, som oplevede PASI90-respons i løbet af 52 uger. Konfidensintervallet for den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel *ikke* er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af effektmålets merværdi. Resultaterne af metaanalysen viser en relativ forskel, beregnet som OR, på 2,30 (1,74;3,02) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at brodalumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI90 sammenlignet med ustekinumab.

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

Data på livskvalitet målt ved Dermatology Life Quality Index (DLQI) for 52 uger er upublicerede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne. Resultater fra AMAGINE-2 viser, at 55,4 % i brodalumabbehandling og 40,1 % i ustekinumabbehandling opnåede en DLQI score på 1 eller 0. Ligeledes viser resultater fra AMAGINE-3 at hhv. 54,4 % og 39,2 % i brodalumab- og ustekinumabbehandling opnåede en DLQI score på 1 eller 0. Data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3 viser sammenlagt, at 54,9 % i brodalumabbehandling og 39,7 % i ustekinumabbehandling opnåede en DLQI på 1 eller 0. Dette giver en absolut forskel på 15,21 procentpoint (8,60;21,81) svarende til den mindste klinisk relevante forskel 15 %. Konfidensintervallet for

den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel *ikke* er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af effektmålets merværdi. Fagudvalget noterer ydermere, at patienter i ustekinumabbehandling får væsentlig flere injektioner i studiet, end ved almen behandling med ustekinumab (injektion i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge), for at bibeholde blinding i forhold til brodalumab (injektion i uge 0, 1 og herefter hver 2. uge). Fagudvalget noterer også, at patienter behandlet med ustekinumab ofte har sygdomsaktivitet op til injektion med ustekinumab som følge af det længere dosisinterval. Disse faktorer, formoder fagudvalget, påvirker livskvaliteten negativt i ustekinumabgruppen. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at brodalumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

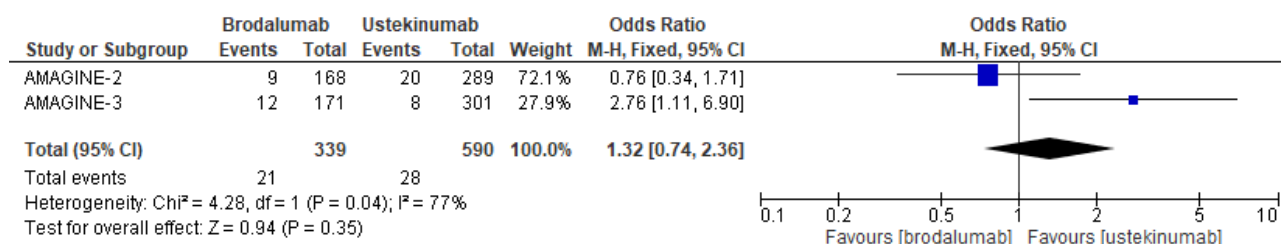
Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		1,45 (-1,64;4,54)
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	1,33 (0,74;2,37)*
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinrådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har opgjort poolede samt individuelle data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne, som ses i ovenstående tabel. Medicinrådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

I alt oplevede 1,45 procentpoint flere patienter i behandling med brodalumab alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med ustekinumab. Forskellen overstiger dog ikke fagudvalgets mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint som defineret i protokollen. For

sammenligning af de relative værdier ses en OR (udregnet af Medicinrådet) på 1,32 (0,74;2,36), som ikke er statistisk signifikant.

Fagudvalget konstaterer de uensartede resultater i metaanalysen for de to studier, som peger i hver sin retning med hensyn til risikoen for alvorlige uønskede hændelser: i AMAGINE-2 er risikoen for alvorlige uønskede hændelser lavere ved behandling med brodalumab end ved ustekinumab, mens risikoen for alvorlige uønskede hændelser i AMAGINE-3 er større ved behandling med brodalumab end ustekinumab. Fagudvalget finder dog ikke grund til at tro, at denne inkonsistens skyldes andet end de meget få hændelser i gruppen og derved kan forklares ud fra tilfældig variation.

Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser bemærket i det samlede registreringsdatasæt for brodalumab var 0,5 % alvorlige infektioner, 20 tilfælde af major adverse cardiac events (0,6 per 100 person år), 4 (0,11 %) tilfælde af selvmordsadfærd, 3 (0,08 %) tilfælde af selvmordstanker og 2 (0,06 %) tilfælde af selvmord [12]. For patienter behandlet med ustekinumab sås 0,3 % alvorlige infektioner, 2 tilfælde af major adverse cardiac events (0,4 per 100 person år), 1 (0,20 %) tilfælde af selvmordsadfærd, 1 (0,20 %) tilfælde af selvmordstanker og 0 (0,0 %) tilfælde af selvmord [13]. Fagudvalget finder ikke grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af disse registreringer.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at der ikke er forskel på brodalumab og ustekinumab, hvad angår alvorlige uønskede hændelser, og at brodalumab har **ingen klinisk merværdi** på alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med ustekinumab.

Behandlingsophør (vigtig)

Fagudvalget ønskede at vurdere behandlingsophør uanset årsag som indikator for behandlingskvalitet og tolerance ved langtidsbehandling. I den endelige ansøgning har ansøger indsendt data for behandlingsophør grundet alvorlige uønskede hændelser. Da dette ikke var fagudvalgets præspecificerede effektmål, har ansøger indsendt supplerende materiale for behandlingsophør uanset årsag.

Ansøger har, i tråd med studierne design, opgjort behandlingsophør som de patienter, der udgik af studiet uanset tidspunkt, *samt* de som ikke opnåede respons fra uge 16 defineret ved rapporteret sPGA \geq 3 eller sPGA \geq 2 i mindst 4 uger. Patienter, som ikke opnåede respons, overgik til en såkaldt rescue-medicinering, som stadig bestod af blindet brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 16 frem til uge 52. Dette design gjorde sig også gældende for komparatorarmen, hvor patienter kunne overgå til samme rescue-medicinering (disse patienter tæller ikke med i effekt -og safetydata på ustekinumab).

Fagudvalget finder, at denne opgørelse gør det vanskeligt at vurdere det faktiske langtidsbehandlingsophør fra uge 16 og frem til uge 52, idet behandlingsophøret ikke kendes for brodalumabpatienter, som overgår til rescue-medicinering med brodalumab. Ansøger har i deres opgørelse også indberettet data specifikt for de patienter, som udgik af studiet fra uge 12-52, og som ikke overgik til rescue-medicinering. Fagudvalget finder det mere retvisende at anskue behandlingsophør ud fra disse data, om end fagudvalget konstaterer, at det ikke er en optimal opgørelse, da den kan underestimere det faktiske behandlingsophør som følge af fx bivirkninger og skuffende effekt.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet behandlingsophør

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint		1.1 (95 % CI vides ikke)
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 > 1,00	1,5 (0,69;3,3)*
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data, som indgår i Medicinrådets vurdering.

*Odds ratio udregnet af Medicinrådet.

Da ansøger har poollet data i det supplerende materiale fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne, er det ikke muligt for Medicinrådet at udarbejde en metaanalyse, fordi patientantallet, som ophører med behandling i de individuelle studier, ikke fremgår. Det er således de poolede data, som fremgår af tabellen, og som effektmålet vurderes ud fra. Ansøger har angivet, at der sammenlagt var 3,5 % (12/339) patienter, som ophørte behandling i brodalumabgruppen (dvs. ophør uden rescue-medicinering). Til sammenligning var der 2,4 % (14/590) patienter, som ophørte behandling i ustekinumabgruppen (dvs. ophør uden rescue-medicinering).

Fagudvalget vurderer, at brodalumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab, hvad angår behandlingsophør, og understreger, at data kun delvist afspejler, hvor mange som ophørte med behandling i studierne.

PASI90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (vigtig)

Ansøger angiver, at der ikke er udført studier på patienter, der tidligere har været behandlet med lægemidler med samme target (IL-17A) (patienter i tidligere anti-IL-17 biologisk behandling blev ekskluderet fra studierne AMAGINE-2 og -3), og der kan derfor ikke leveres data for dette effektmål. Ansøger oplyser dog, at hæmning af IL-17RA ud fra en teoretisk vinkel ville kunne resultere i en blokering af de proinflammatoriske processer i patienter tidligere behandlet med IL-17A-hæmmere, da IL-17RA blokerer biologisk aktivitet af IL-17A, IL-17F, IL-17A/F og IL-17E. Da der ikke foreligger data på patienter, kan fagudvalget ikke udtale sig om, hvilken rolle blokering af IL17RA har på IL-17F, IL-17C og IL-17E. Fagudvalget noterer desuden, at det er uklart, hvilken rolle specielt IL-17C og IL-17E spiller i psoriasispatogenesen. Den kliniske merværdi kan således ikke vurderes for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af brodalumab sammenlignet med ustekinumab er samlet set vurderet som værende **moderat**.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, der angiver vurderingskriterier inden for fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias).

Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde. GRADE evidensprofiler samt risiko for bias-vurdering findes i bilag 2.

Overvejelserne vedrørende evidensens kvalitet er følgende: data er baseret på to identiske, veludførte randomiserede, kontrollerede studier, der starter på høj evidenskvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at de to studier AMAGINE-2 og -3 samlet har lav risiko for bias. Særlig essentielt i vurderingen er, at blinding i studierne synes sikret bl.a. ved brug af dummy-injektioner. Det forekommer uklart, om manglende data er håndteret på den mest adækvate måde, dog ikke i en sådan grad at der synes grund til påvirkning af den samlede lave risiko for bias.

Der er nedgraderet for unøjagtighed (imprecision), hvor konfidensintervallet for effektestimater overlapper den mindste klinisk relevante forskel; eller det ikke vides, om det overlapper. Dette er tilfældet for alle effektmål undtagen alvorlige uønskede hændelser. Alvorlige uønskede hændelser er dog nedgraderet et niveau for inkonsistens (inconsistency), da resultaterne fra de to AMAGINE-studier peger i hver sin retning (hhv. i brodalumab og komparators favør).

Da data for behandlingsophør kun delvist afspejler hvor mange, der faktisk afbryder behandlingen som følge af eksempelvis bivirkninger og skuffende effekt, er her (udover nedgradering for unøjagtighed) også nedgraderet et niveau for indirekte evidens pga. indirekte effektmål. For øvrige effektmål er der ikke fundet grund til at nedgradere for indirekte evidens, da disse inkluderer de i protokollen efterspurgte effektmål, samt at fagudvalget har vurderet, at studiepopulationen afspejler målpopulationen i tilstrækkelig grad.

Dette betyder, at evidenskvaliteten for effektmålene PASI75, PASI90, DLQI samt alvorlige uønskede hændelser angives som moderat, mens evidenskvaliteten for effektmålet behandlingsophør angives som lav.

Den totale evidenskvalitet er som udgangspunkt den laveste evidenskvalitet på tværs af kritiske effektmål. Da PASI75 og alvorlige uønskede hændelser er kritiske effektmål og PASI90, DLQI samt behandlingsophør er vigtige effektmål, vurderer fagudvalget således **den samlede evidenskvalitet som moderat**.

7 Andre overvejelser

Ansøger har leveret oplysninger om de lægemiddelbehandlingsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for brodalumab:

- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.

Samlet set vurderer fagudvalget ikke, at oplysningerne om disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi for brodalumab.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Mulighed for behandlingspause

Ansøger refererer til AMAGINE-1-studiet, hvor seponering og genbehandling med brodalumab er undersøgt. For seponering blev det primære mål sPGA 0/1 ved uge 52 opnået af 0 % af patienterne, som efter 12 ugers induktionsbehandling med brodalumab blev randomiseret til placebo frem til uge 52. Tilsvarende opnåede 83 % af patienterne, som ikke seponerede, sPGA (0/1). Mediantiden til tab af sPGA

(0/1), PASI90 eller PASI100 efter seponering var cirka 5 uger. Ansøger angiver, at efter 12 ugers genbehandling får 97 % af patienter, der inden seponering havde en sPGA (0/1), samme score. Mediantid til genopnåelse af sPGA (0/1) angives til at være 4 uger [10].

Fagudvalget vurderer på baggrund af disse oplysninger, at mulighederne for længerevarende behandlingspause er begrænsede. Fagudvalget konstaterer, at dette støttes af resultaterne fra et nyligt publiceret retrospektivt studie, som viser lignende tendenser [14]. Fagudvalget bemærker endvidere det lille datagrundlag. I RADS behandlingsvejledning blev det angivet for adalimumab, etanercept og ustekinumab, at behandlingspauser ikke fører til tab af effekt for disse lægemidler, og at den kliniske effekt sædvanligvis kan genskabes hos 70-80 % af patienter efter en behandlingspause. Fagudvalget vurderer ikke, at effekten på genbehandling for brodalumab er væsentlig anderledes, og finder ikke anledning til, at oplysningerne vedr. behandlingspause påvirker den kliniske merværdi.

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Ansøger beskriver, med henvisning til AMAGINE-2 og 3-studierne, at doseringen 140 mg hver 2. uge de første 12 uger også blev undersøgt. Efter de første 12 uger blev patienterne re-randomiseret til en ny gruppe, som de skulle fortsætte i fra uge 12 og indtil uge 52. De nye grupper var henholdsvis brodalumab 210 mg hver 2. uge eller brodalumab 140 mg henholdsvis hver 2. uge, hver 4. uge eller hver 8 uge. På baggrund af undersøgelserne herfra er 210 mg hver 2. uge valgt som den optimale dosering fra et risk-benefit perspektiv [11].

Baseret på data fra AMAGINE-2 og -3-studierne finder fagudvalget det interessant at se fremtidige data for doseringen 210 mg med længere behandlingsintervaller.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at disse oplysninger påvirker den kliniske merværdi.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Ansøger skriver, at i kontrast til de fleste øvrige biologiske lægemidler til behandling af psoriasis er forholdet mellem initial- og vedligeholdelsesdosis næsten ens, da brodalumab kun har en ekstra dosis i induktionsfasen (en dosis i uge 1). Ansøger beskriver, at brodalumab alligevel har vist en hurtig indsættende effekt, hvor ca. 25 % af patienterne opnår PASI75 efter lidt over 2 uger. Samtidig har brodalumab vist, at den opnåede effekt efter 12 uger er opretholdt indtil uge 52 [11].

Fagudvalget noterer, at disse oplysninger er farmakologisk plausible. Fagudvalget finder dog ikke anledning til, at dette påvirker den kliniske merværdi.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at brodalumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Fagudvalget vægter den kliniske merværdi for PASI75 og alvorlige uønskede hændelser, begge prædefinerede i protokollen som kritiske effektmål. Fagudvalget noterer sig i den forbindelse det lille patientantal til grund for effektforskellene på alvorlige uønskede hændelser. For PASI75 blev den mindste klinisk relevante forskel defineret som 15 procentpoint. Datagrundlaget på PASI75 for brodalumab viser en

absolut forskel på ca. 17 procentpoint med et konfidensinterval på 10,88-23,82. Fagudvalget hæfter sig ved, at den absolutte forskel er meget tæt på den mindste forskel, som er klinisk relevant, og at der er langt fra de kliniske studier til den daglige kliniske praksis (hvor man fx ikke anvender udvaskning), hvorfor fagudvalget vurderer, at den samlede kliniske merværdi for brodalumab er lille set i forhold til den valgte komparator, ustekinumab. Fagudvalget finder ikke, at resultaterne for de øvrige effektmål PASI90, livskvalitet samt behandlingsophør giver anledning til at ændre denne vurdering.

Fagudvalget finder endvidere ikke, at forhold angående muligheden for behandlingspause, dosisreduktion og behandlingsintervalforlængelse eller forholdet mellem initial- og vedligeholdelsesdosis ved behandling med brodalumab påvirker den kliniske merværdi (negativt som positivt).

Evidenskvaliteten for PASI75, PASI90, DLQI samt alvorlige uønskede hændelser er moderate, og evidenskvaliteten for effektmålet behandlingsophør er lav. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er moderat i henhold til den laveste evidenskvalitet på tværs af kritiske effektmål.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [7]. Medicinrådet har endnu ingen terapivejledning på området.

Den eksisterende RADS behandlingsvejledning hviler på en netværksmetaanalyse, som ikke inkluderer brodalumab. Indtil en fornyet metaanalyse er udarbejdet, må brodalumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren ustekinumab 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 begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil.

Selvom der er konstateret en lille klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

10 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab.
Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

11 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*. 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 immunmodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Årsrapport 2015. 2015.
6. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244–52.
7. RADS (Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016.
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016.
9. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion Kynthum brodalumab. 2017.
10. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273–86.
11. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318–28.
12. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Kyntheum brodalumab. August 3, 2017.
13. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Stelara ustekinumab. Last updated November 25, 2016.
14. Masson Regnault M, Konstantinou M-P, Khemis A, Poulin Y, Bourcier M, Amelot F, et al. Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1491–6.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

<i>Formand</i>	<i>Indstillet/udpeget af</i>
Lars Erik Bryld Klinisk lektor	LVS og Region Sjælland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Dermatologi ikke repræsenteret	Region Nordjylland
Lars Iversen Klinisk professor, overlæge	Region Midtjylland
Flemming Andersen Ledende overlæge, klinisk lektor	Region Syddanmark
Lone Skov Klinisk professor, overlæge	Region Hovedstaden
Maija Bruun Hastrup Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 Patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig) Ilse Linde (koordinator) Susanne Thiesen Gren, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen

13 Bilag 2: GRADE evidensprofiler

13.1 Risiko for bias til brug i GRADE evaluering

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/>)

Studie: AMAGINE-2 og AMAGINE-3, Lebwohl 2015 [11]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned respectively in a 2:2:1:1 ratio (induction phase week 0-12) and a 2:2:2:1 ratio (maintenance phase, re-randomization depended on response at week 12/16) to receive brodalumab in two doses (210 vs. 140 mg), ustekinumab or placebo via subcutaneous injection.
Allocation concealment	Low	Randomization generated via permuted block design within each stratum based on randomization stratification factors (baseline body weight, geographic region and previous use of biologic agents). Enrollment of patients with previous biologic use was capped at 50 % of each study population.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Appropriate double-blind double-dummy injections were used in groups. Treatment blinding maintained during rerandomization process and through week 52. <i>*DLQI was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid. <i>*Withdrawal irrespective of reason was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Nothing suggest risk of detection bias. Site investigators collected the data and Amgen conducted the data analyses. <i>*DLQI was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid. Major adverse cardiovascular events were reviewed by independent committee, reported in a blinded manner. <i>*Withdrawal irrespective of reason was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Attrition bias: incomplete outcome data.	Unclear	Endpoints analyzed according to patients' randomized treatment group (full-analysis set). Safety analyses included all patients who received ≥ 1 dose of brodalumab. Missing data are reported imputed by nonresponder imputation (NRI) for dichotomous endpoints (cf. Lebwohl supplementary and protocol). Because

		of insufficient information on procedure and multiple imputation not used, risk of bias is judged unclear.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. study protocol.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

13.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab

GRADE evidensprofil for sammenligning af brodalumab vs. ustekinumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brodalumab	ustekinumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
PASI 75 (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	222/339 (65.5 %)	284/590 (48.1 %)	OR 2.04 (1.55 to 2.69)	173 more per 1.000 (from 109 more to 233 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
PASI 90 (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	214/339 (63.1 %)	253/590 (42.9 %)	OR 2.30 (1.75 to 3.02)	204 more per 1.000 (from 139 more to 265 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
DLQI 0/1 (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brodalumab	ustekinumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	186/339 (54.9 %)	234/590 (39.7 %)	OR 1.85 (1.41 to 2.42)	152 more per 1.000 (from 84 more to 217 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	21/339 (6.2 %)	28/590 (4.7 %)	OR 1.33 (0.74 to 2.37)	15 more per 1.000 (from 12 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	103/339 (30.4 %)	287/590 (48.6 %)	OR 0.46 (0.35 to 0.61)	183 fewer per 1.000 (from 120 fewer to 237 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

- a. Confidence interval crosses the minimal clinical relevant difference
- b. Inconsistency in direction of results in AMAGINE-2 (favours brodalumab) and AMAGINE-3 (favours ustekinumab)
- c. Effect measure judged an indirect measure due to rescue medication assignment
- d. Unclear whether confidence interval crosses the minimal clinical relevant difference

