

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

| | |
|--|---|
| Handelsnavn | Tremfya |
| Generisk navn | Guselkumab |
| Firma | Janssen-Cilag A/S |
| ATC-kode | L04AC |
| Virkningsmekanisme | Humant monoklonalt antistof rettet mod interleukin (IL)-23 |
| Administration/dosis | Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge |
| EMA Indikation | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1) | 30. januar 2018 30. januar 2018 14291 1.0 |

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af guselkumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

Selvom der er konstateret en vigtig 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) |
| IGA: | Investigator Global Assessment |
| IL: | Interleukin |
| PASI: | Psoriasis Area Severity Index |
| RR: | Relativ risiko |
| SAE: | Serious Adverse Event dvs. alvorlig uønsket hændelse |

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..... | 11 |
| 6.1.3 | Evidensens kvalitet | 15 |
| 7 | Andre overvejelser | 16 |
| 8 | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau | 17 |
| 9 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning..... | 17 |
| 10 | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau | 18 |
| 11 | Referencer | 18 |
| 12 | Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 20 |
| 13 | Bilag 2 GRADE evidensprofiler..... | 21 |
| 13.1 | Risiko for bias til brug i GRADE evaluering | 21 |
| 13.2 | GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab..... | 23 |

1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af guselkumab sammenlignet med adalimumab (adalimumab er aktuelt ligestillet med ustekinumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger) med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale guselkumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra Janssen-Cilag A/S og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Medicinrådets endelige anbefaling vedr. ibrugtagning af guselkumab.

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 guselkumab

Guselkumab (Tremfya) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge). Lægemidlet er beregnet til anvendelse under tilsyn 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 guselkumab er et monoklonalt antistof (mAb), der virker ved at binde sig til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering, og den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Guselkumab adskiller sig fra eksisterende behandlinger ved at binde specifikt til cytokinet IL-23 i stedet for at binde sig til både IL-12 og IL-23. Guselkumab er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati [9].

3 Metode

Medicinrådet har den 1. december 2017 modtaget den endelige ansøgning fra Janssen-Cilag A/S.

Medicinrådets sekretariat har kvalitetsvurderet ansøgningen. Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab 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.

Ansøger har indsendt data fra tre randomiserede, dobbeltblindende, kontrollerede fase 3-studier. VOYAGE 1, VOYAGE 2 samt NAVIGATE. VOYAGE 1 og VOYAGE 2 er studier med direkte sammenligning til komparator (adalimumab) frem til hhv. 48 og 24 uger. I VOYAGE 2 bliver patienterne efter 28 uger re-randomiseret afhængigt af behandlingsrespons, hvorefter studiet forløber til uge 48. Fagudvalget har præspecificeret i protokollen, at der ønskes data med længst mulig opfølgningstid, hvorfor Medicinrådet alene har anvendt de ekstraherede data fra VOYAGE 1 til 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.

For subpopulationen, som omfatter patienter, der har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 target, har ansøger indsendt data fra NAVIGATE-studiet, da dette studie inkluderer patienter, som har svigtet på ustekinumab, og som derefter bliver behandlet med guselkumab. Dette studie kan dog ikke fuldt besvare det kliniske spørgsmål. Til besvarelse af fagudvalgets øvrige overvejelser vedrørende mulighed for behandlingspause har ansøger anvendt data fra VOYAGE 2-studiet. Ansøger har i den endelige ansøgning også indsendt et abstract, som ikke er medtaget i vurderingen.

Medicinrådet har desuden konsulteret studieregistreringen på clinicaltrials.gov (NCT02207231) samt data i EPAR'en.

I forbindelse med litteratursøgningen har ansøger valgt at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper samt publikationstyper, hvilket er en indskrænkning ift. søgetermer angivet i protokollen. Medicinrådet har dog tiltro til, at ansøger har fundet de studier, der findes, med direkte sammenligning af intervention og komparator.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for guselkumab, hvilket har resulteret i inklusion af tre kliniske hovedstudier:

- VOYAGE 1 publiceret i Blauvelt 2017 [10]
- VOYAGE 2 publiceret i Reich 2017 [11]
- NAVIGATE publiceret i Langley 2017 [12].

Ansøgers søgestrategi var mere indskrænkende end den angivne i protokollen, men Medicinrådets sekretariat vurderer ikke, at det har påvirket den endelige inklusion af studier og har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Klinisk spørgsmål

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

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (**moderat evidenskvalitet**).

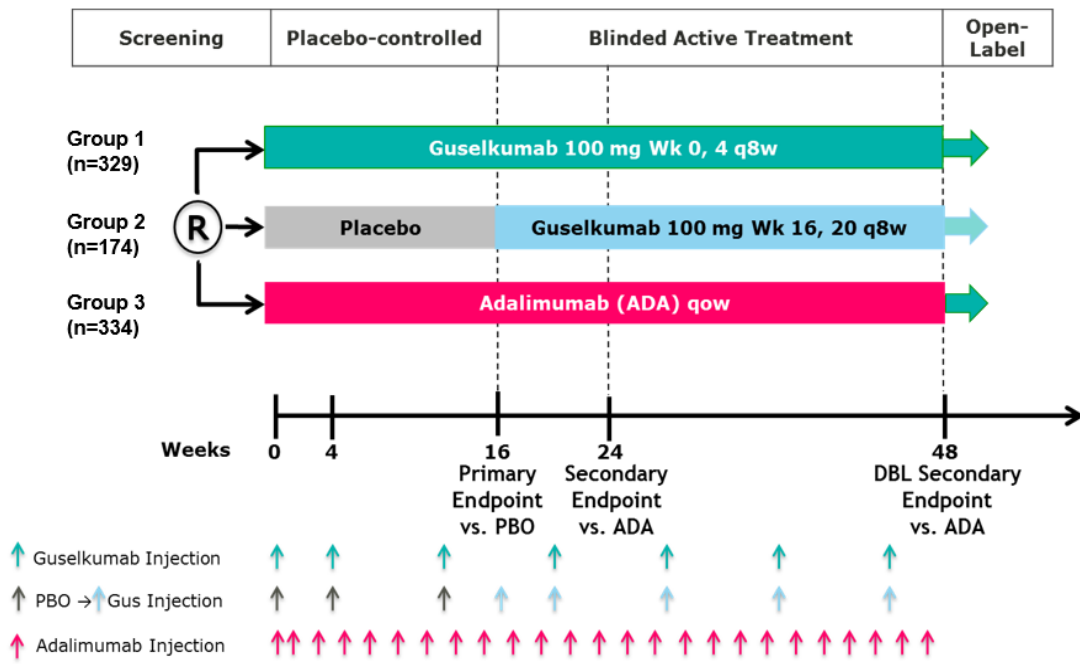
Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

VOYAGE 1 (primært studie til vurdering af klinisk merværdi)

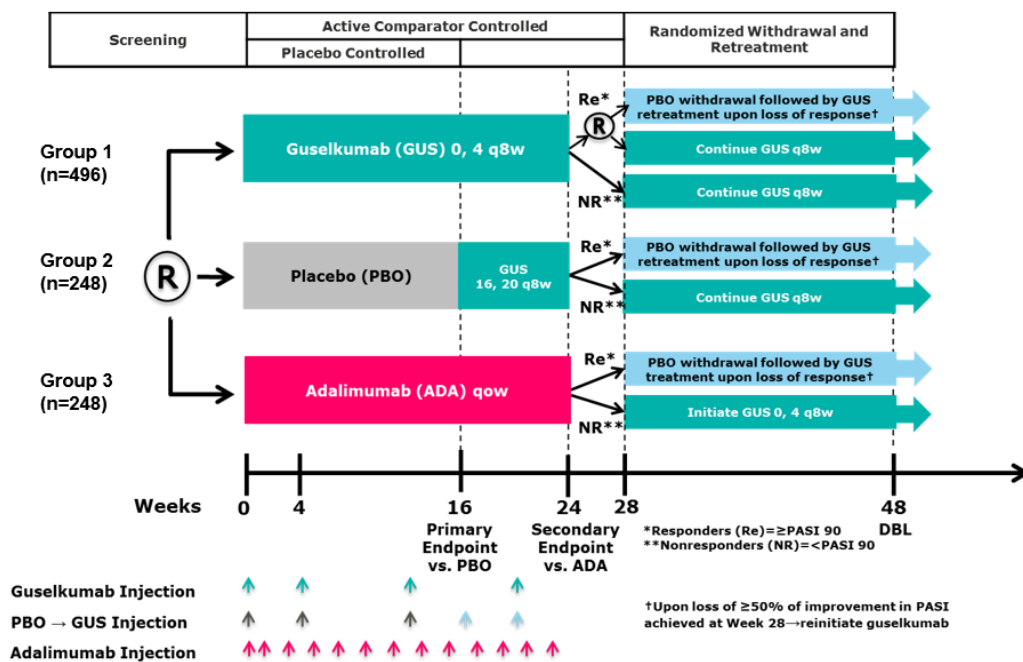
VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 837 patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som kandiderede til biologisk behandling, blev randomiseret 2:1:2 til hhv. guselkumab 100 mg (329 patienter), placebo med skift til guselkumab efter 16 uger (174 patienter) og adalimumab doseret iht. produktresuméet (334 patienter). Studiet varede i 48 uger. Studiets sekundære endepunkter inkluderer psoriasis area and severity index (PASI) 90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0 eller 1. Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI75 efter 16 uger, et sekundært effektmål (clinicaltrials.gov; [10]).



Design Voyage 1 (Figur fra ansøger) (PBO: Placebo, GUS: Guselkumab).

VOYAGE 2

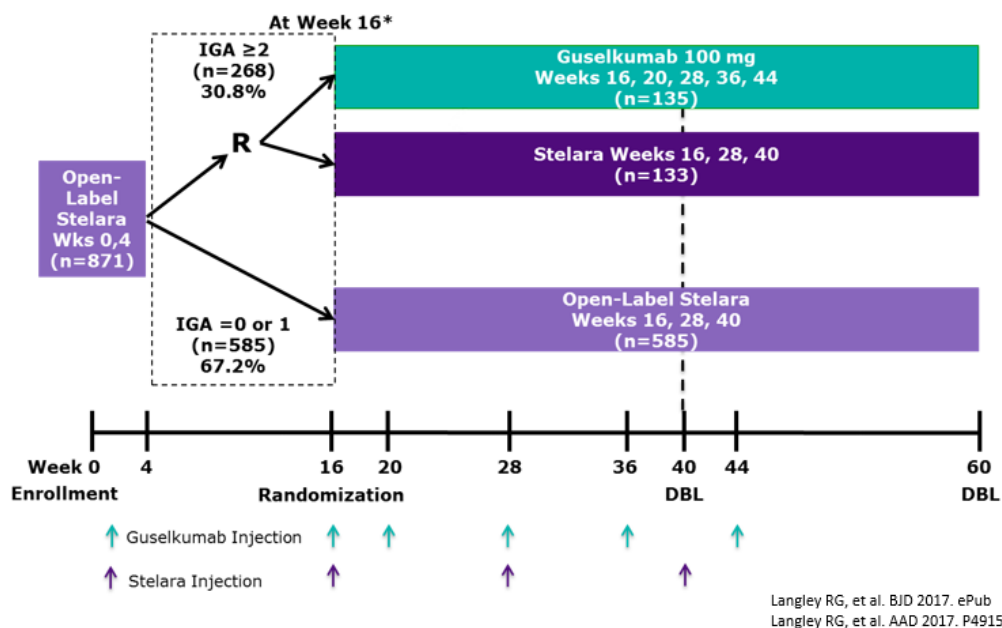
VOYAGE 2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 1279 patienter indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg (496 patienter), placebo med skift til guselkumab efter uge 16 (248 patienter) eller adalimumab doseret iht. produktresuméet (248 patienter). I uge 28 blev patienter i guselkumab behandling, som havde opnået PASI90, rerandomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48. PASI90 nonrespondere fra adalimumab-gruppen fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. PASI90 respondere fra adalimumab-gruppen overgik til placebo i uge 28. Alle patienter blev fulgt i sammenlagt 48 uger [11].



Design Voyage 2 (Figur fra ansøger) (PBO: placebo, GUS: guselkumab).

NAVIGATE

NAVIGATE er et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret fase 3-studie. Studiet bestod af en 16 ugers open-label periode, hvorefter patienter blev randomiseret til en 16 ugers aktiv behandlingsperiode efterfulgt af en 16 ugers opfølgingsperiode. Alle patienter blev i de første 16 uger behandlet med ustekinumab. Patienter modtog behandling i uge 0 og uge 4. I uge 16 blev patienter med et utilstrækkeligt respons mod ustekinumab (investigator global assessment (IGA) \geq 2) randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab (135 patienter) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge eller til forsat behandling med ustekinumab (133 patienter) i uge 16 og derefter hver 12. uge. Patienter med adækvat respons på ustekinumab (IGA 0 eller 1) vedblev i open-label behandling med ustekinumab i uge 12 og derefter hver 12. uge. Patienter inkluderet i studiet blev i forhold til effekt og sikkerhed sammenlagt fulgt i hhv. 52 uger og i 60 uger [12].



Design NAVIGATE (Figur fra ansøger (IGA: Investigator Global Assessment; Stelara er handelsnavn for ustekinumab)).

Population

VOYAGE 1 (primært studie til vurdering af klinisk merværdi)

Patienter inkluderet i VOYAGE 1 var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque psoriasis i mindst 6 måneder og kandiderede til lysbehandling eller systemisk terapi. Patienterne havde en investigator global assessment, IGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og et body surface area, BSA ≥ 10 %. Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; anti-THF-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 måneder efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i efterfølgende tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [10,13].

VOYAGE 2

Patienter inkluderet i VOYAGE 2 var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde en PASI score ≥ 12 , en IGA score ≥ 3 samt en BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; 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 måneder efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i efterfølgende tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [11,13].

NAVIGATE

Patienter inkluderet i NAVIGATE var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde en PASI score ≥ 12 , en IGA score ≥ 3 samt en BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier indbefattede: tidligere behandling med ustekinumab eller guselkumab; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system; ustabil kardiovaskulær sygdom inden for de forudgående 3 måneder; indlæggelse pga. kardiovaskulære årsager inden for de forudgående 3 måneder, aktiv cancer, eller cancerdiagnose inden for de forudgående 5 år (undtaget nonmelanoma hudkræft og cervix carcinomer in situ). Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, fremgår i tabellen herunder. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [12,13].

Tabel over baselinepatientkarakteristika

| Patientkarakteristika ved baseline | VOYAGE 1* (n=837) | VOYAGE 2 (n=837) | NAVIGATE (n=872) |
|--|-------------------|---------------------|-------------------|
| Antal patienter i behandlingsarm / komparatorarm | 329/334 | - | 135/133** |
| Alder, år (middelværdi) | 43,7 | 43,5 | 43,1 |
| Etnicitet, andel hvide | 81,7 % | 82,1 % | 85,8 % |
| Køn, andel mænd | 72,6 % | 69,8 % | 65 % |
| Vægt, kg (middelværdi) | 89,6 | 88,7 | 88,3 |
| Sygdomsvarighed, år (middelværdi) | 17,5 | 18,0 | 16,8 |
| BSA, andel involvering af kroppen (middelværdi) | 27,9 % | 28,5 % | 28,2 % |
| PASI score (middelværdi) | 22,0 | 21,8 | 21,6 |
| DLQI score (middelværdi) | 14,0 | 14,9 | 14,5 |
| Andel med psoriasisartrit | 18,6 % | 18,0 % | 14,7 % |
| Andel i tidl. fototerapi | 54 % | 57 % | 51 % |
| Andel i tidl. systemisk behandling | 62 % | 64,4 % | 54 % |
| Andel i tidl. biologisk behandling (1 eller flere) | 21 % ¹ | 20,6 % ¹ | 14 % ² |

* Vurderingen af den kliniske merværdi per effektmål beror alene på studiet VOYAGE 1 grundet længst opfølgningstid med komparatordata (48 uger). For subpopulationen har fagudvalget forholdt sig til data fra NAVIGATE-studiet.

** De patienter, der ved uge 16 oplevede utilstrækkelig effekt på ustekinumab (268 ud af 585 patienter), blev randomiseret til enten guselkumab (n=135) eller fortsat behandling på ustekinumab (n=133).

¹ IL23-hæmmere og adalimumab undtaget. ² Et eller flere TNF-hæmmere.

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 VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI75

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|--|---|-------------------------|
| Absolutte forskelle | 15 procentpoint forskel i respons | | 25,2 (22,2;35,4) |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 % | |
| | Vigtig merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,11 | 1,40 (1,28;1,53) |
| | Lille merværdi | Nedre konfidensgrænse < 1,00 | |
| Evidensens kvalitet | Moderat | | |

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, som opnåede PASI75, var hhv. 87,8 % for patienter behandlet med guselkumab og 62,6 % for patienter behandlet med adalimumab. Der var dermed 25,2 procentpoint flere patienter i guselkumabbehandling, som oplevede PASI75-respons i løbet af 48 uger. Den relative forskel er beregnet som relativ risiko (RR) på 1,40 (1,28;1,53), hvilket svarer til en vigtig merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at guselkumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI75 sammenlignet med adalimumab.

PASI90 (vigtig)

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI90

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|--|---|-------------------------|
| Absolutte forskelle | 15 procentpoint forskel i respons | | 28,4 (21,3;35,5) |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 % | 1,59 (1,41;1,81) |
| | 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.

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, var hhv. 76,3 % for patienter behandlet med guselkumab og 47,9 % for patienter behandlet med adalimumab. Der var dermed 28,4 procentpoint flere patienter i guselkumabbehandling, som oplevede PASI90-respons i løbet af 48 uger. Den relative forskel er beregnet som RR på 1,59 (1,41;1,81) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at guselkumab har en **stor klinisk merværdi** for PASI90 sammenlignet med adalimumab.

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

I VOYAGE 1-studiet blev livskvalitet målt ved Dermatology Life Quality Index (DLQI). Fagudvalget havde i protokollen defineret en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint forskel i respons på andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0-1. Resultater fra VOYAGE 1 studiet viser, at 200 ud af 329 patienter behandlet med guselkumab opnåede en DLQI 0/1, hvorimod 124 ud af 334 patienter i behandling med adalimumab opnåede DLQI 0/1. Dette giver en absolut forskel på 23,6 (15,9;31,0) procentpoint [10]. Fagudvalget betoner, 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 den mindste klinisk relevante forskel er opnået, og at guselkumab giver en forbedret livskvalitet svarende til en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet alvorlige uønskede hændelser

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|--|---|-------------------------|
| Absolutte forskelle | 5 procentpoint | | 0,4 (-3,1;3,9) |
| 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 | 1,09 (0,54;2,15) |
| 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.

I alt oplevede 0,4 procentpoint flere patienter i behandling med guselkumab alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med adalimumab. Forskellen overstiger dog ikke fagudvalgets mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint som defineret i protokollen. For sammenligning af de relative værdier ses en RR på 1,09, som ikke er statistisk signifikant. Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser, som blev registreret for guselkumab, var 2 alvorlige infektioner, 2 tilfælde af kræft (bryst og prostata), 2 nonmelanom hudkræft og 1 tilfælde af 'major adverse cardiac events' (EPAR [13]). Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser, som blev registreret for adalimumab, var 3 alvorlige infektioner,

1 nonmelanom hudkræft og 1 'major adverse cardiac event' (EPAR [14]). 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 guselkumab og adalimumab, hvad angår alvorlige uønskede hændelser, og at guselkumab har **ingen klinisk merværdi** på alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med adalimumab.

Behandlingsophør (vigtig)

Ansøger har ekstraheret data for andelen af patienter, som oplevede behandlingsophør, upåagtet af årsag fra VOYAGE 1 studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet behandlingsophør

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|--|---|-------------------------|
| Absolutte forskelle | 15 procentpoint | | -7,1 (-12,3;-2,0) |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 % | |
| | Vigtig merværdi | Øvre konfidensgrænse < 0,90 | 0,54 (0,35;0,83) |
| | Lille merværdi | Øvre konfidensgrænse < 1,00 | |
| Evidensens kvalitet | Moderat | | |

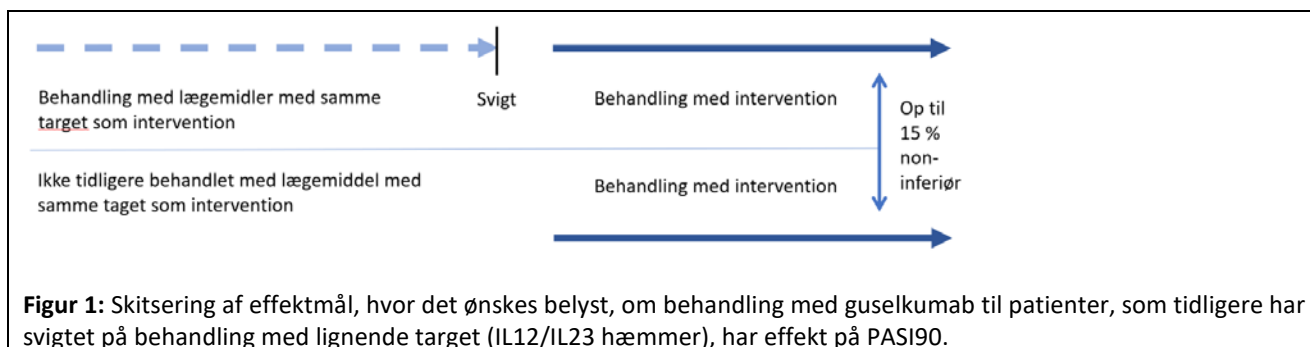
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, som ophører med behandling, var hhv. 8,5 % og 15,6 % for patienter behandlet med guselkumab og adalimumab. Dette giver en absolut forskel på -7,1 % (-12,3;-2,0) til fordel for guselkumab. Fagudvalget havde i protokollen defineret en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint. I forhold til de relative værdier ses dog en RR på 0,54 (0,35;0,83).

Fagudvalget finder, at for begge lægemidler er varigheden af behandlingseffekt så god, at det er svært at dokumentere en merværdi. Fagudvalget vurderer derfor, at guselkumab giver **ingen klinisk merværdi**, hvad angår behandlingsophør, sammenlignet med adalimumab.

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

Fagudvalget har ønsket specifikt at se data for PASI90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (IL-12/IL-23) i tråd med nedenstående figur (for specifikation se protokol).



Figur 1: Skitsering af effektmål, hvor det ønskes belyst, om behandling med guselkumab til patienter, som tidligere har svigtet på behandling med lignende target (IL12/IL23 hæmmer), har effekt på PASI90.

Ansøger har rapporteret data fra NAVIGATE-studiet. I NAVIGATE-studiet randomiseres patienter med utilstrækkeligt respons på ustekinumab efter 16 uger til behandling med hhv. guselkumab eller fortsat behandling med ustekinumab. Fagudvalget ønskede imidlertid at sammenligne effekten af guselkumabbehandling hos patienter med og uden tidligere svigt på ustekinumabbehandling (figur 1) ud fra effektmålet PASI90 defineret ved en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint (non-inferiør). Fagudvalget finder ikke, at NAVIGATE-studiet besvarer det kliniske spørgsmål, hvorfor den mindste klinisk relevante forskel ikke kan beregnes.

Fagudvalget noterer sig dog data fra NAVIGATE-studiet, der viser, at 51,1 % [12] (uge 52) / 48,1 % (endelig ansøgning + EPAR [13]; uge 28) af de patienter, som modtager behandling med guselkumab, opnår PASI90, hvorimod 24,1 % / 22,6 % (endelig ansøgning +EPAR [14]) patienter, som fortsat modtager behandling med ustekinumab, opnår PASI90.

Fagudvalget har forsøgt at vurdere, om studiearme med guselkumabbehandling i VOYAGE 1 og 2 kunne anvendes til en indirekte sammenligning for at besvare dette effektmål, men da måletidspunkterne afviger fra hinanden, er dette ikke muligt.

Fagudvalget vurderer, at studiet indikerer en effekt af guselkumab hos patienter med tidligere svigt på ustekinumab. Da den studiearm, fagudvalget efterspurgte (patienter behandlet med guselkumab uden tidligere svigt på ustekinumab), ikke indgår i NAVIGATE-studiet, kan den kliniske merværdi ikke vurderes.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af guselkumab sammenlignet med adalimumab 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 et veludført randomiseret kontrollerede studie, der starter på høj evidens kvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at studiet samlet har lav risiko for bias. Særlig essentielt i vurderingen er, at blinding i studiet 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 for alle effektmål alene nedgraderet for inkonsistens (inconsistency), hvilket skyldes, at der kun foreligger ét studie til grund for vurdering af effektmålene.

Dette betyder, at evidens kvaliteten for alle effektmålene PASI75, PASI90, DLQI, alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør angives som moderat.

Den totale evidens kvalitet er som udgangspunkt den laveste evidens kvalitet på tværs af kritiske effektmål. **Fagudvalget vurderer således den samlede evidens kvalitet som moderat.**

7 Andre overvejelser

Ansøger har levereret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for guselkumab:

- 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 guselkumab.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Mulighed for behandlingspause

Ansøger henviser til det kliniske studie VOYAGE 2 [11], hvor guselkumab patienter, der efter 28 ugers behandling opnåede mindst PASI90, blev randomiseret til fortsat guselkumabbehandling (n=193) eller skift til placebo (n=182) frem til uge 48. Hos patienter, der skiftede til placebo, sås en mediantid for tab af PASI90-respons (defineret ved 50 % tab af PASI-reduktion) på 15 uger (23 uger efter sidste guselkumab dosering). Ved uge 48 havde 36,8 % i gruppen, hvor behandlingen var seponeret, bibeholdt deres PASI90-respons. Til sammenligning var det 88,6 % af patienterne i vedligeholdelsesgruppen.

Fagudvalget bemærker, at mere end en tredjedel bevarer respons efter 20 ugers seponering med guselkumab, hvilket indikerer potentiel mulighed for behandlingspause. Fagudvalget savner til gengæld data for effekt ved genindsættelse af lægemidlet.

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

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Ansøger beskriver, at dosisregimet er valgt på baggrund af dose-range-studier, hvor 15-200 mg med forskelligt doseringsinterval blev testet. Her fandt man, at dosis < 100 mg hver 8. uge var mindre effektive, og at dosisregime 200 mg hver 12. uge ikke gav 'øget fordel'. Den valgte dosering på 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge anses for den dosering, der giver bedste forhold mellem effekt og sikkerhed bl.a. begrundet i et ønske om at opretholde en gennemsnitlig trough serumkoncentration på $\geq 0.67 \mu\text{g/ml}$ i hovedparten af patienterne. Ansøger beskriver, at der ved 12. ugeregimet, sås et tab af effekt imod slutningen af hvert dosisinterval. Det blev derfor konkluderet, at en mere vedvarende effekt af behandlingen bedst kunne opnås ved dosering hver 8. uge.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at disse oplysninger påvirker den kliniske merværdi, men finder det interessant at se fremtidige data for dosisjustering samt forlængelse af dosisinterval med 100 mg.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Ansøger angiver, at guselkumab udviser lineære farmakokinetiske egenskaber ved gentagende subkutane injektioner for dosis 15 - 200 mg. Serum guselkumab-koncentration kom i steady state efter 16 ugers behandling for alle doser. I alle behandlingsgrupper bibeholdtes median- og gennemsnitsværdien af trough-level stabil til uge 52. For at sikre hurtigt indsættende effekt blev en ekstra dosis givet i uge 4, før patienten overgik til vedligeholdelsesdoseringen hver 8. uge. Ved dosering i uge 4 kan der således maksimalt være tale om en fordobling af serumkoncentration (hvis man så bort fra halveringstiden på 17 dage). Vedligeholdelsesinjektionerne hver 8. uge gives med et interval på mindst 3 halveringstider. Der er ikke

evidens for hverken opbygning af guselkumab-koncentration over tid eller tegn på meget høje initialkoncentrationer, der svinder over tid.

Fagudvalget finder disse oplysninger farmakologiske plausible samt uden anledning til at påvirke den kliniske merværdi.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Fagudvalget vægter den kliniske merværdi for PASI75 og alvorlige uønskede hændelser, begge prædefinerede i protokollen som kritiske effektmål. For PASI75 blev den mindste klinisk relevante forskel defineret som 15 procentpoint. Datagrundlaget på PASI75 for guselkumab viser en anseelig absolut forskel på ca. 25 procentpoint med et konfidensinterval på 22,2-35,4. Fagudvalget hæfter sig i den samlede vurdering ved, at der ydermere også er påvist en lille merværdi i livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede kliniske merværdi for lægemidlet er vigtig set i forhold til den valgte komparator, adalimumab.

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

Evidenskvaliteten er moderat for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er moderat.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 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 guselkumab. Indtil en fornyet metaanalyse er udarbejdet, må guselkumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren adalimumab 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 vigtig 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

Medicinerådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab.
Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 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* (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 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 Tremfya guselkumab. 2017.
10. 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.
11. 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.
12. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2017
13. EMA (European Medicines Agency). European Assessment (EPAR) Tremfya guselkumab. November 30, 2017. London: European Medicines Agency; 2017.

14. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Humira adalimumab. Last updated October 5, 2017. 2017.

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 Haastrup 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

Studiets 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: VOYAGE 1 Blauvelt et al., 2017 [10]

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--|--------------|--|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive guselkumab, placebo followed by guselkumab or adalimumab. |
| Allocation concealment | Low | 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 | Low | To maintain the blind, matching placebos were used. |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Nothing suggest blinding was unveiled during study. |
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Unclear | <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 ≥ 1 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>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. | Low | Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov. |
| 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 guselkumab

GRADE evidensprofil for sammenligning af guselkumab vs. adalimumab

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--------------------------------|-------------------|--------------|----------------------|--------------|-------------|----------------------|------------------|------------------|---------------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | guselkumab | adalimumab | Relative (95 % CI) | Absolute (95 % CI) | | |
| PASI 75 (follow up: 48 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 289/329 (87.8 %) | 209/334 (62.6 %) | RR 1.40 (1.28 to 1.53) | 250 more per 1.000 (from 175 more to 332 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| PASI 90 (follow up: 48 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 251/329 (76.3 %) | 160/334 (47.9 %) | RR 1.59 (1.41 to 1.81) | 283 more per 1.000 (from 196 more to 388 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT |
| DLQI 0/1 (follow up: 48 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 200/329 (60.8 %) | 124/334 (37.1 %) | RR 1.61 (1.37 to 1.88) | 226 more per 1.000 (from 137 more to 327 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT |

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|-------------------|--------------|----------------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|-----------------|---------------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | guselkumab | adalimumab | Relative (95 % CI) | Absolute (95 % CI) | | |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (follow up: 48 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 28/329 (8.5 %) | 52/334 (15.6 %) | RR 1.09 (0.54 to 2.15) | 14 more per 1.000 (from 72 fewer to 179 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Behandlingsophør (follow up: 48 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 16/329 (4.9 %) | 15/333 (4.5 %) | RR 0.54 (0.35 to 0.83) | 21 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 29 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; RR: Relative risk

a. Due to only one study per drug

