

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Handelsnavn | Cimzia |
| Generisk navn | Certolizumab pegol |
| Firma | UCB |
| ATC-kode | L04AB05 |
| Virkningsmekanisme | Antigenbindende fragment (Fab fragment) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof rettet mod tumor necrosis factor alpha (TNF α). |
| Administration/dosis | Subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver 2. uge. |
| EMA-indikation | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer | 12. december 2018 12. december 2018 34460 1.0 |
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe | Se afsnit 7 |

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.

Indhold

| | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 | Medicinrådets anbefaling | 3 |
| 2 | Introduktion | 3 |
| 2.1 | Om indikationen | 3 |
| 2.2 | Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering..... | 3 |
| 3 | Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi | 4 |
| 4 | Høring..... | 4 |
| 5 | Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag | 4 |
| 6 | Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed..... | 4 |
| 7 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 5 |
| 8 | Bilag | 6 |

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** certolizumab pegol som mulig standardbehandling til voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Certolizumab pegol anbefales også som mulig standardbehandling til gravide og ammende kvinder med behov for behandling.

Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger til alle populationer.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er:

1. Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?
2. Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?
3. Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Certolizumab pegol er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. Lægemidlet er godkendt til brug hos gravide og ammende kvinder. Lægemidlet er i forvejen godkendt til behandling af patienter med reumatoid artrit, aksial spondyloartrit (svær betændelsesgigt i rygsøjlen) samt psoriasisartrit.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling” (bilag 4).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om certolizumab pegol fra UCB den 28. marts 2018 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 19. september 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af certolizumab pegol på 12 uger opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at certolizumab pegol til moderat til svær plaque psoriasis giver:

1. Til den generelle population, som omfatter alle patienter, der er kandidater til behandling med 2. generations immunmodulerende behandling: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer kan ikke vurderes.
2. Til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide: **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin kan ikke vurderes.
3. Til ammende kvinder: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab. Evidensens kvalitet er meget lav.

4 Høring

UCB har den 16. november 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af certolizumab pegol og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har for alle tre populationer vurderet certolizumab pegol sammenlignet med den billigste komparator og har fundet, at lægemiddelomkostningerne er større ved behandling med certolizumab pegol. På denne baggrund er Amgros' vurdering, at der ikke er et rimeligt forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi. Amgros vurderer dog, at anbefaling af certolizumab pegol som mulig standardbehandling til alle tre populationer vil resultere i begrænsede budgetkonsekvenser. Ligeledes er det Amgros' vurdering, at det vil være hensigtsmæssigt, at certolizumab pegol anbefales som mulig standardbehandling og indplaceres i lægemiddelrekommandationen, så lægemidlet i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med de øvrige 1. linjebehandlinger.

Amgros' beslutningsgrundlag er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indgåede aftale med UCB om pris for certolizumab pegol samt gældende aftalepris på komparatorer, herunder priser på biosimilære alternativer.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som henholdsvis bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

| <i>Formand</i> | <i>Indstillet af</i> |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Lars Erik Bryld, formand Overlæge, ph.d. | Lægevidenskabelige Selskaber og Region Sjælland |
| <i>Medlemmer</i> | <i>Udpeget af</i> |
| <i>Dermatologi ikke repræsenteret</i> | Region Nordjylland |
| Lars Iversen Professor | Region Midtjylland |
| Sumangali Chandra Prasad Speciallæge | Region Syddanmark |
| Lone Skov Professor, overlæge, dr.med. | Region Hovedstaden |
| Maija Bruun Hastrup Speciallæge | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Thomas Loof Hedegård Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Eli Glückstadt Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |
| Andreas H.M. Jensen Patient/patientrepræsentant | 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) Mette Hollensted (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Jan Odgaard-Jensen og Diana Odrobináková (biostatistikere) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder) |

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Dato for Medicinrådsbeslutning | 12-12-2018 |
| Firma | UCB (ansøger) |
| Lægemiddel | Certolizumab pegol (Cimzia) |
| Indikation | Moderat til svær plaque psoriasis |

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling til voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immun-modulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. Herunder subpopulationen der omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer (**P1**)
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt* ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati (**P2**)
*Ved aktuelt forstås en tidshorisont inden for 6 måneder.
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling til ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati (**P3**)

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med de mulige komparatorer giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patientpopulationerne P1 og P3
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patientpopulationen P2

Behandling med certolizumab pegol (Cimzia) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med komparatorer for de vurderede patientpopulationer.

Amgros vurderer at der for patientpopulationerne, **ikke** er et rimeligt forhold til den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med komparatorer.

Meromkostninger drives af prisen på certolizumab pegol (Cimzia).

Amgros har indgået en aftale med UCB om indkøb af certolizumab pegol (Cimzia) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for certolizumab pegol (Cimzia).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

| Population | Komparator | Merværdi | Usikkerhed for klinisk merværdi | Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| P1: Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati | Adalimumab | Ingen klinisk merværdi | Meget lav evidenskvalitet | Ikke acceptabelt |
| P2: Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt* ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati | Adalimumab Ciclosporin | Ikke dokumenterbar klinisk merværdi | Meget lav evidenskvalitet | Ikke acceptabelt |
| P3: Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati | Adalimumab Infliximab | Ingen klinisk merværdi | Meget lav evidenskvalitet | Ikke acceptabelt |

Konklusionen er baseret på at Medicinrådet har valgt flere relevante komparatorer for patientpopulationerne. Amgros har vurderet certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med den billigste relevante komparator. For P1 er billigste relevante komparator biosimilær adalimumab, og vurderingen af meromkostningerne og klinisk værdi beror på denne.

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for certolizumab pegol (Cimzia). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med certolizumab pegol (Cimzia) er forbundet med meromkostninger og besparelser sammenlignet med behandling med komparator for patientgrupperne:

- Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immun-modulerende behandling og ikke har psoriasisartropati
- Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt* ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati
- Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati

I tabel 2,3 og 4 ses de inkrementelle omkostninger for

Tabel 2: **P1**. 12 mdr. behandling sammenlignet med andre 1. linjebehandlinger, år 1 og pr efterfølgende år, DKK, AIP

| | År 1 | | Efterfølgende år | |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) |
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - | 94.965 | - |
| Adalimumab (Imraldi) | 74.257 | 31.666 | 70.206 | 24.757 |
| Secukinumab (Cosentyx) | 118.620 | - 12.698 | 94.896 | 69 |
| Ustekinumab (Stelara) | 119.277 | - 13.354 | 103.294 | -8.329 |
| Guselkumab (Tremfya) | 120.747 | - 14.824 | 112.122 | -17.157 |
| Brodalumab (Kyntheum) | 123.751 | -17.829 | 121.268 | -26.303 |
| Ixekizumab (Taltz) | 138.763 | -32.840 | 106.113 | -11.148 |

I tabel 3 ses resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2 hvor 12 måneders behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignes med adalimumab og ciclosporin.

Tabel 3: **P2**. Omkostninger per patient, år 1, DKK, AIP

| | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - |
| Ciqorin | 16.373 | 89.550 |
| Sandimmun Neoral | 18.149 | 87.773 |
| Adalimumab (Imraldi) | 56.705 | 49.217 |

I tabel 4 ses resultaterne af Amgros' hovedanalyse for P3, hvor 12 måneders behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignes med adalimumab og infliximab (Remsina).

Tabel 4: **P3**. Omkostninger per patient, år 1, DKK, AIP

| | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - |
| Infliximab (Remsina) | 63.525 | 42.398 |
| Adalimumab (Imraldi) | 74.257 | 31.666 |

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af certolizumab pegol (Cimzia) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på < 5 mio. kr. for patientgrupperne.

Markedsforhold

Amgros har efter udbud indgået en aftale med UCB om indkøb af certolizumab pegol (Cimzia) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Amgros vurdering af certolizumab pegol (Cimzia) resulterer i både meromkostninger og besparelser afhængig af valgte komparator.

I forhold til eksisterende behandlingsvejledning er det Amgros vurdering at det vil være hensigtsmæssigt, at certolizumab pegol (Cimzia) anbefales og indplaceres, så den i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med de øvrige 1. linjebehandlinger.

CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA)

MODERAT TIL SVÆR PLAQUE PSORIASIS HOS VOKSNE

OPSUMMERING

Baggrund

Certolizumab pegol (Cimzia) er en systemisk biologisk antistofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Der forventes at ca. 100 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark, derudover forventes det, at ca. 100 patienter per år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af UCB.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelleomkostninger forbundet med behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med behandling med adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, brodalumab, guselkumab til voksne patienter (≥ 18 år), herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer (P1). Certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignes med behandling med adalimumab og ciclosporin for gravide (P2) og med behandling med adalimumab og infliximab til ammende kvinder (P3), med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelleomkostninger per patient ved brug af certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med komparator. De inkrementelleomkostninger er angivet i AIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige inkrementelleomkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) for hhv. P1, P2 og P3:

- P1: Ca. 31.666 DKK per patient år 1, og 24.575 DKK per efterfølgende år, for den generelle patientpopulation herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer
- P2: Ca. 89.550 DKK per patient år 1 for gravide kvinder, samt kvinder der aktuelt ønsker at blive gravide
- P3: Ca. 42.398 DKK per patient år 1 for ammende kvinder

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af certolizumab pegol (Cimzia) som standardbehandling vil være < 5 mio. DKK for alle patientpopulationerne.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med certolizumab pegol (Cimzia) er forbundet med begrænsede meromkostninger for alle populationer (P1,P2 og P3) sammenlignet med komparator. Meromkostningerne er i denne analyse udelukkende drevet af lægemiddeldomkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) og komparator.

Liste over forkortelser

| | |
|-----|------------------------------------|
| AIP | Apotekernes indkøbspris |
| DKK | Danske kroner |
| DRG | Diagnose Relaterede Grupper |
| mAb | Monoklonalt antistof |
| PsA | Psoriasisartropati |
| SPC | Summary of Product Characteristics |

INDHOLD

| | |
|-------------------------|----------|
| Opsummering | 2 |
| Liste over forkortelser | 3 |

| | |
|------------------------------------------------|----------|
| 1 Baggrund | 6 |
| 1.1 Problemstilling | 6 |
| 1.2 Patientpopulation | 6 |
| 1.3 Behandling med Certolizumab pegol (Cimzia) | 6 |
| 1.3.1 Komparator | 7 |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål | 8 |

| | |
|--------------------------------------------------|----------|
| 2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse | 8 |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger | 9 |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse | 9 |
| 2.1.2 Analyseperspektiv | 9 |
| 2.1.3 Omkostninger | 9 |
| 2.2 Følsomhedsanalyser | 10 |

| | |
|------------------------------------------|-----------|
| 3 Resultater | 11 |
| 3.1 Ansøgers hovedanalyse | 11 |
| 3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse | 11 |
| 3.1.2 Resultat af ansøgers hovedanalyse | 11 |
| 3.2 Amgros' hovedanalyse | 11 |
| 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse | 11 |
| 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse | 12 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 4 Budgetkonsekvenser | 14 |
|-----------------------------|-----------|

| | |
|---------------------|-----------|
| 5 Diskussion | 14 |
|---------------------|-----------|

| | |
|---------------------|-----------|
| 6 referencer | 15 |
|---------------------|-----------|

LOG

| Ansøgning | |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lægemiddelfirma: | UCB |
| Handelsnavn: | Cimzia |
| Generisk navn: | Certolizumab pegol |
| Indikation: | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. |
| ATC-kode: | L04AB05 |

| Proces | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ansøgning modtaget hos Amgro: | 19-09-2018 |
| Endelig rapport færdig: | 27-11-2018 |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning: | 69 dage |
| Arbejdsgruppe: | Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Christensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen |

| Priser |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p> |

1 BAGGRUND

Certolizumab pegol (Cimzia) er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. UCB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af certolizumab pegol (Cimzia) og har den 19.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af certolizumab pegol (Cimzia) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af certolizumab pegol (Cimzia) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analysene sammenlignes behandling med certolizumab pegol (Cimzia) med behandling med adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, brodalumab, guselkumab, ciclosporin og infliximab, der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling.

1.2 Patientpopulation

Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis er den almindeligste (ca. 80%). Det forventede antal patienter på landsplan er per år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter per år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel.(1)

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil(2). Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at gøre et klinisk ligestillet alternativ 1. linjebehandling.(3,4)

RADS behandlingsvejledning omfatter ikke gravide eller ammende kvinder. Som udgangspunkt pauseres biologisk behandling ved aktuelt ønske om graviditet og/eller ved konstateret graviditet samt ved amning, idet ingen af de eksisterende lægemidler er godkendt ved EMA til brug under graviditet og amning, da der ikke foreligger tilstrækkelige mængder sikkerhedsdata på nuværende tidspunkt. Ved behov for systemisk behandling af psoriasis under graviditet kan ciclosporin overvejes eller det biologiske lægemiddel adalimumab frem til 3. semester, hvor der fra gastroenterologi og reumatologi er en vis erfaring i brug under graviditet. Ciclosporin er ikke en biologisk behandling og vil derfor ikke altid være tilstrækkeligt effektiv til behandling af gravide patienter med meget stor sygdomsaktivitet. Ved behov for systemisk behandling under amning kan der ligeledes overvejes et af de biologiske lægemidler adalimumab eller infliximab, hvor infliximab aktuelt betragtes som første valg grundet datamængden.(1,2,5)

1.3 Behandling med certolizumab pegol (Cimzia)

Indikation

Certolizumab pegol (Cimzia) er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.(6)

Denne indikationsudvidelse til voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis vil indgå i følgende handlinger:

- **P1:** Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. Herunder subpopulationen der omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer
- **P2:** Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt* ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati
- **P3:** Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati

*Ved aktuelt forstås en tidshorisont inden for 6 måneder.

Certolizumab pegol (Cimzia) har i forvejen følgende indikationer:

- I kombination med methotrexat til alvorlige tilfælde af reumatoid artrit og psoriasisartrit, hvor behandling med methotrexat alene ikke har været tilstrækkelig
- Spondylartrrose (Bechterews sygdom)

Virkningsmekanisme

Certolizumab pegol (Cimzia) er et humant monoklonalt antistof (mAb), som binder selektivt til cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF α).

Dosering

Enkeltstofsbehandlingen administreres således:

- Certolizumab pegol (Cimzia), subkutan injektion á 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge

1.3.1 Komparator

P1: Medicinrådet har defineret komparator som de lægemidler, der aktuelt anbefales som 1. linjebehandling, til den generelle patientpopulation med moderat til svær plaque psoriasis. Medicinrådet finder ikke, at der er klinisk belæg for at udvælge ét af de pågældende lægemidler fremfor et andet. Se tabel 1.

P2: Medicinrådet har defineret komparator som ciclosporin og adalimumab. Den anbefalede dosis af ciclosporin er 3 mg/kg legemsvægt i døgnet oralt fordelt på én dosis, under hele graviditetsperioden. Den anbefalede dosis af adalimumab er 80 mg som subkutan injektion uge 0, 40 mg uge 1 herefter hver 2. uge. Der behandles med adalimumab frem til 3. trimester.(1) Se tabel 1.

P3: Medicinrådet har defineret komparator som infliximab og adalimumab. Den anbefalede dosis af infliximab er 5 mg/kg legemsvægt intravenøs administration i uge 0, 2 og 6 herefter hver 8. uge. Den anbefalede dosis af adalimumab er 80 mg som subkutan injektion uge 0, 40 mg uge 1 herefter 40 mg hver 2. uge.(1) Se tabel 1.

TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

| Population | Komparator |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| P1: Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. (Herunder subpopulation som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer) | Adalimumab Secukinumab Ixekizumab Ustekinumab Brodalumab Guselkumab |
| P2: Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. | Adalimumab Ciclosporin |
| P3: Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati | Adalimumab Infliximab |

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med adalimumab for følgende populationer(1):

- Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati
- Subpopulationen til P1: Patienter som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med adalimumab og ciclosporin for følgende populationer(1):

- Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med adalimumab og infliximab for følgende populationer(1):

- Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med certolizumab pegol (Cimzia) med behandling med adalimumab til voksne patienter (≥ 18 år), herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer (P1) og med behandling med adalimumab til gravide (P2) og med behandling med adalimumab for ammende kvinder (P3), med moderat til

svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i den nævnte population. Der er udført særskilte omkostningsanalyser for P1, P2 og P3. I alle analyserne er certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med adalimumab.

Ansøger antager at behandlingsforløbene for certolizumab pegol (Cimzia) og adalimumab er identiske og at effekt- og bivirkningsprofil er helt ens. Frafald inkluderes således ikke i analysen

I modellen antages, at alle patientpopulationer behandles i 12 måneder for certolizumab pegol (Cimzia). Patientpopulationerne P1 og P3 behandles med adalimumab i 12 måneder. Det antages for patientpopulation P2, at der over en tidsperiode på 12 måneder, kun behandles med adalimumab i 9 måneder, da gravide patienter ikke vil blive behandlet med adalimumab i 3. trimester. Patienterne vil efter 3. trimester fortsætte i samme behandlingsforløb. Behandling vil for alle populationerne have færre omkostninger efterfølgende år.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers antagelser om ens patientforløb for certolizumab pegol (Cimzia) og adalimumab, da der ikke er forskelle i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning mellem certolizumab pegol (Cimzia) og komparativer defineret i Medicinrådets protokol.

Udfaldet efter 12 måneder er at forsætte i behandling eller at seponere behandling. Amgros mener at ansøgers hovedanalyse bør indeholde inkrementelle meromkostninger for år 1 og per efterfølgende år, da efterfølgende år er forbundet med færre omkostninger. Amgros udarbejder en hovedanalyse hvor dette fremgår.

Der er i Medicinrådets protokol defineret flere mulige komparatorer til certolizumab pegol (Cimzia) for populationerne. Amgros mener derfor, at det i hovedanalysen er relevant at estimere de inkrementelle omkostninger for alle mulige komparatorer jf. tabel. Amgros udarbejder i sin hovedanalyse behandlingssammenligning med certolizumab pegol (Cimzia) med komparativerne defineret i protokollen.

Amgros vurderer, at det er rimeligt ikke at inkludere frafald i modellen, da der ikke findes data der understøtter, at der vil være forskel i frafaldsraten mellem de sammenlignende lægemidler.

Amgros udarbejder en ny hovedanalyse hvor de inkrementelle omkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignet med alle relevante komparatorer estimeres for år 1 og per efterfølgende behandlingsår.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger. Tidshorizonten i analysen er fra første dosis og 12 måneder frem.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for de angivne populationer, da patienterne får behandling i 12 måneder eller potentielt får behandling i mange år, hvormed det er relevant at estimere omkostninger per år.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Lægemedielomkostninger

Ansøger har for certolizumab pegol (Cimzia) og adalimumab anvendt SPC'erne for lægemidlerne.(6,7) Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabel 2 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (september 2018)

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | Pris pr pakning (DKK) | Kilde |
|-----------------------------|-------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 200 mg, s.c | 2 stk. | 7.305,00 | Medicinpriser.dk (Cimzia) |
| Adalimumab (Humira) | 40 mg, s.c | 2 stk. | 7945,66 | Medicinpriser.dk (Humira) |

Til alle populationerne administreres certolizumab pegol (Cimzia) med en induktionsdosis på 400 mg i uge 0,2 og 4, og derefter 200 mg hver anden uge, tilsvarende 29 administrationer over år 1.

Adalimumab administreres med en induktionsdosis på 80 mg, 40 mg uge 1, og derefter 40 mg hver anden uge, tilsvarende 27,5 administrationer over år 1.

I behandlingen af P2 administreres adalimumab med en induktionsdosis på 80 mg, 40 mg uge 1, og derefter 40 mg hver anden uge, undtagen 3. trimester af graviditeten, svarende til 9 måneder i alt med 21 administrationer i år 1.

Tabel 3 illustrerer doseringen af lægemidlerne, som anvendes i analysen og prisen per patient for hver population.

Tabel 3: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger pr. patient over år 1.

| Behandlingsregime | Styrke | Administrationer | Pris pr. enhed | I alt 1 år |
|-----------------------------------------------|-------------|------------------|----------------|---------------|
| P1+P2+ P3: Certolizumab pegol (Cimzia) | 200 mg, s.c | 29 | 3.652,50 kr. | 105.923 kr. |
| P1+P3: Adalimumab | 40 mg, s.c | 27,5 | 3.972,83 kr. | 109.253 kr. |
| P2: Adalimumab | 40 mg, s.c | 21 | 3.972,83 kr. | 83.429 kr. |

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er.(6,7)

Ansøger har i deres hovedanalyse anvendt sammenligning med Humira som komparator. Grundet at der for nylig er kommet biosimilære versioner af Humira på det danske marked, anvender Amgros AIP på den billigste version af adalimumab i Amgros' hovedanalyse. Amgros inkluderer desuden øvrige relevante komparatorer, som fremgår af tabel 3.

Amgros accepterer den valgte dosering, men har valgt den billigste version af adalimumab og inkluderet omkostningerne til øvrige relevante komparatorer i analysen.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser for hver population i tillæg til hovedanalysen.

Der er udarbejdet tre følsomhedsanalyser for **P1**:

- 12 måneders vedligeholdelsesbehandling
- Første 12 måneders behandling sammenlignet med andre 1. linjebehandlinger
- 12 måneders vedligeholdelsesbehandling, sammenlignet med andre 1. linjebehandlinger

Der er udarbejdet en følsomhedsanalyse for **P2**:

- 12 måneders behandling sammenlignet med ciclosporin

Der er udarbejdet en følsomhedsanalyse for **P3**:

- 12 måneders behandling med infliximab (Remsima)

Amgros' vurdering

Amgros mener ikke at de indsendte følsomhedsanalyser, med undtagelse af førstnævnte, belyser usikkerheden af resultatet af den nærværende analyse, og at det således ikke er følsomhedsanalyser ansøger har udarbejdet, men i stedet helt nye analyser. Amgros mener det er relevant at estimere de inkrementelle omkostninger sammenlignet med alle relevante komparatorer, men dette bør udgøre hovedanalysen.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen for certolizumab pegol (Cimzia) og adalimumab (Humira)
- Der inkluderes udelukkende lægemiddelomkostninger i analysen
- Det antages, at subpopulationen med patienter, som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer, også dækkes af hovedpopulationen (P1)

3.1.2 Resultat af ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Resultat af ansøgers hovedanalyse for P1, P2 og P3, gns. omkostninger per patient, år 1, DKK, AIP

| | Certolizumab pegol (Cimzia) | Adalimumab (Humira) | Inkrementelle omkostninger (DKK) |
|----|-----------------------------|---------------------|----------------------------------|
| P1 | 105.923 | 109.253 | -3.330 |
| P2 | 105.923 | 83.429 | 22.493 |
| P3 | 105.923 | 109.253 | -3.330 |

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

- Amgros anvender laveste AIP for alle lægemidler i analysen
- Amgros inkluderer alle relevante komparatorer i analysen
- Amgros præsenterer resultaterne for første behandlingsår samt per efterfølgende behandlingsår.

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros hovedanalyse præsenteres nedenfor.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (november 2018)

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | Pris pr pakning (DKK) | Kilde |
|-----------------------------|--------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 200 mg, s.c | 2 stk. | 7.305,00 | Medicinpriser.dk (Cimzia) |
| Adalimumab (Imraldi) | 40 mg, s.c | 2 stk. | 5.400,49 | Medicinpriser.dk (Imraldi) |
| Secukinumab (Cosentyx) | 300 mg, s.c | 2 stk. | 7.908,00 | Medicinpriser.dk (Cosentyx) |
| Ustekinumab (Stelara) | ≤100 kg: 45 mg, s.c >100 kg: 90 mg, s.c | 1 stk. | 23.855,33 | Medicinpriser.dk (Stelara) |
| Guselkumab (Tremfya) | 100 mg, s.c | 1 stk. | 17.249,53 | Medicinpriser.dk (Tremfya) |
| Brodalumab (Kyntheum) | 210 mg, s.c | 2 stk. | 9.166,77 | Medicinpriser.dk (Kyntheum) |
| Ixekizumab (Taltz) | 160 mg, s.c | 1 stk. | 8.162,51 | Medicinpriser.dk (Taltz) |
| Ciqorin | 50 mg, blist | 50 stk. | 747,61 | Medicinpriser.dk (Ciqorin) |
| Sandimmun Neoral | 50 mg, blist | 50 stk. | 828,73 | Medicinpriser.dk (Sandimmun Neoral) |
| Infliximab (Remsina) | 5 mg/kg, i.v | 1 stk. | 2.420,00 | Medicinpriser.dk (Remsina) |

*Tilgået 14.11.2018

I tabel 6 ses resultatet af Amgros hovedanalyse for P1.

Tabel 6: **P1.** 12 mdr. behandling sammenlignet med andre 1. linjebehandlinger, år 1 og pr efterfølgende år, DKK, AIP

| | År 1 | | Efterfølgende år | |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | Lægemiddel-omkostninger (AIP) | Inkrementelle-omkostninger (AIP) | Lægemiddel-omkostninger (AIP) | Inkrementelle-omkostninger (AIP) |
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - | 94.965 | - |
| Adalimumab (Imraldi) | 74.257 | 31.666 | 70.206 | 24.757 |
| Secukinumab (Cosentyx) | 118.620 | - 12.698 | 94.896 | 69 |
| Ustekinumab (Stelara) | 119.277 | - 13.354 | 103.294 | -8.329 |
| Guselkumab (Tremfya) | 120.747 | - 14.824 | 112.122 | -17.157 |
| Brodalumab (Kyntheum) | 123.751 | -17.829 | 121.268 | -26.303 |
| Ixekizumab (Taltz) | 138.763 | -32.840 | 106.113 | -11.148 |

De inkrementelle omkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) for P1 er 31.666 DKK.

I tabel 7 ses resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2 hvor 12 måneders behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignes med adalimumab og ciclosporin.

Tabel 7: **P2.** Omkostninger per patient, år 1, DKK, AIP

| | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - |
| Ciqorin | 16.373 | 89.550 |
| Sandimmun Neoral | 18.149 | 87.773 |
| Adalimumab (Imraldi) | 56.705 | 49.217 |

De inkrementelle omkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) for P2 er 89.550 DKK.

I tabel 8 ses resultaterne af Amgros' hovedanalyse for P3, hvor 12 måneders behandling med certolizumab pegol (Cimzia) sammenlignes med adalimumab og infliximab (Remsina).

Tabel 8: **P3.** Omkostninger per patient, år 1, DKK, AIP

| | Lægemiddelomkostninger (AIP) | Inkrementelleomkostninger (AIP) |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Certolizumab pegol (Cimzia) | 105.923 | - |
| Infliximab (Remsina) | 63.525 | 42.398 |
| Adalimumab (Imraldi) | 74.257 | 31.666 |

De inkrementelle omkostninger for certolizumab pegol (Cimzia) P3 er 42.398 DKK.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Anbefaling af certolizumab pegol (Cimzia) som standardbehandling til indikationen omhandlet af denne analyse, vil kun medføre en udvidelse af patientpopulationen ved P2 på 5 ekstra patienter i 3 måneders længere behandling end nuværende standardbehandling. Certolizumab pegol (Cimzia) vil således ikke udvide brugen af immun-supprimerende lægemidler til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling, men i stedet konkurrere om det eksisterende marked. Med de nuværende priser på lægemidlerne vil certolizumab pegol (Cimzia) således være resulterende i begrænset konsekvens for budgetterne på ca. < 5 mio. DKK.

5 DISKUSSION

Ansøger har kun inkluderet lægemiddelomkostninger, eftersom det er accepteret, at behandlingerne er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkningsprofil. Alle lægemidler administreres subkutan, og derfor antages ens administrationsomkostninger. Der vil dog være forskel i antal doser år 1 og efterfølgende år, hvorfor dette er belyst.

Amgros vurderer, at de inkrementelle omkostninger for P1 med behandling med certolizumab pegol (Cimzia) er 31.666 DKK for år 1 og 24.757 DKK for efterfølgende år. De inkrementelle omkostninger med behandling med certolizumab pegol (Cimzia) er 89.550 DKK for P2 og 42.398 DKK for P3.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2 . generations immunmodulerende behandling. 2018;1–19.
2. RADS (Rådet for dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2018.
3. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis [Internet]. 2018. p. 1–2. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/7968/anbefalingsrapport-guselkumab-psoriasis-10-med-bilag.pdf>
4. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis [Internet]. 2018. p. 1–2. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/7965/anbefaling-brodalumab-psoriasis-10.pdf>
5. Dansk selskab for Gastroeneterologi og Hepatologi. Guideline vedr. Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme: Systemisk medicinsk behandling under graviditet og amning. Se guideline på <https://www.dsgh.dk/guidelines> [Internet]. 2017. Available from: <https://www.dsgh.dk/guidelines>
6. EMA - European Medicines Agency. SUMMERY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (CIMZIA) [Internet]. 2000. p. 14–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf
7. EMA - European Medicines Agency. SUMMERY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (IMRALDI) [Internet]. 2018. p. 1–53. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_en.pdf

Att: Madina Saidj
Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29
2100 København Ø
15. november 2018

Høringssvar vedr. Medicinrådets rapport om klinisk merværdi af Cimzia til moderat til svær plaque-psoriasis

UCB anerkender Medicinrådets grunddige arbejde i forbindelse med vurderingen af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til moderat til svær plaque-psoriasis. UCB har ingen indvendinger i forhold til den overordnede kategorisering.

UCB undrer sig dog over, at vurderingen af effektmålet *plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel* i det kliniske spørgsmål 2 vedr. klinisk merværdi til gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide udelukkende sker dikotomt, og at man ikke tager de meget store forskelle i den observerede plasmakoncentration af hhv. certolizumab pegol og adalimumab i nyfødte i betragtning i vurderingen.

Forskellen i placentatransfer illustreres tydeligt i hhv. Certolizumab pegols og adalimumabs SmPC:

Fra Cimzia (certolizumab pegol) SmPC afsnit 4.6:

Prækliniske studier antyder, at et homologt Fab-fragment af certolizumab pegol (ingen Fc-region) i lav eller ubetydelig grad overføres via placenta.

I et klinisk studie blev 16 kvinder behandlet med certolizumab pegol (200 mg hver anden uge eller 400 mg hver fjerde uge) under graviditeten. Plasmakoncentrationerne af certolizumab pegol, som blev målt hos 14 spædbørn ved fødslen, var under kvantificeringsgrænsen i 13 prøver; én var på 0,042 µg/ml med en spædbarn/moder plasma-ratio på 0,09 % ved fødslen. **Ved uge 4 og 8 var den målte koncentration under kvantificeringsgrænsen hos alle spædbørnene.**

Fra Humira (adalimumab) SmPC afsnit 4.6:

Adalimumab kan passere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion.

UCB finder det dog glædeligt, at Medicinrådet anerkender den kliniske værdi certolizumab pegol har til behandling af patienter med moderat til svær plaque-psoriasis herunder patienter som er gravide kvinder eller har et aktuelt ønske om at blive gravide.

Med venlig hilsen

Asbjørn Lydert Hansen
Access Lead

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at certolizumab pegol til moderat til svær plaque psoriasis giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab til den generelle population. Evidensens kvalitet er meget lav. Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer.
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin kan ikke vurderes.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab til ammende kvinder. Evidensens kvalitet er meget lav.

| | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Handelsnavn | Cimzia |
| Generisk navn | Certolizumab pegol |
| Firma | UCB |
| ATC-kode | L04AB05 |
| Virkningsmekanisme | Antigenbindende fragment (Fab fragment) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof rettet mod tumor necrosis factor alpha (TNF α). |
| Administration/dosis | Subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver 2. uge. |
| EMA-indikation | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato | 14. november 2018 14. november 2018 |

| | |
|----------------|-------|
| Dokumentnummer | 29184 |
| Versionsnummer | 1.0 |

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

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 ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

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

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

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

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

| | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA: | Adalimumab |
| APER: | <i>Adalimumab Pregnancy Exposure Registry</i> |
| BSA: | <i>Body surface area</i> |
| CZP: | Certolizumab pegol |
| Dermbio: | National database for psoriasispatienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) |
| DLQI: | <i>Dermatology Life Quality Index</i> |
| EMA: | <i>European Medicines Agency</i> |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| IBD: | <i>Inflammatory bowel disease</i> , kronisk inflammatorisk tarmsygdom |
| IL: | Interleukin |
| ITT: | Intention-to-treat |
| LD: | <i>Loading dose</i> , initialdosis |
| NA: | <i>Not available</i> , data ikke opgjort |
| PASI: | <i>Psoriasis Area Severity Index</i> |
| PGA: | <i>Physician's global assessment</i> |
| PsA: | Psoriasisartropati, inflammation af led og bindevæv, der kan optræde i relation til psoriasis. Inflammationen kan manifestere sig som artrit |
| PEG: | Polyethylenglycol |
| PIANO: | <i>Pregnancy in IBD and Neonatal Outcomes Registry</i> |
| PICO: | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål) |
| Q2W: | Behandling hver 2. uge |
| Q4W: | Behandling hver 4. uge |
| RID: | <i>Relative infant dose</i> , relativ vægtjusteret dosis |
| SAE: | <i>Serious adverse event</i> , alvorlig uønsket hændelse |
| TEAE: | <i>Treatment emergent adverse event</i> , uønskede hændelser opstået under behandling |
| TNF: | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| TNF α : | TNF alfa |
| GRADE: | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> , system til vurdering af evidens |

RR: Relativ risiko
HR: *Hazard ratio*
OR: *Odds ratio*
CI: Konfidensinterval

Indhold

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Formål..... | 7 |
| 2 | Baggrund..... | 7 |
| 3 | Metode | 9 |
| 4 | Litteratursøgning | 10 |
| 5 | Databehandling | 11 |
| 6 | Klinisk merværdi | 12 |
| 6.1 | Konklusion klinisk spørgsmål 1 | 12 |
| 6.1.1 | Gennemgang af studier | 12 |
| 6.1.2 | Resultater og vurdering | 22 |
| 6.1.3 | Evidensens kvalitet | 27 |
| 6.1.4 | Konklusion for voksne med moderat til svær plaque psoriasis..... | 28 |
| 6.2 | Konklusion klinisk spørgsmål 2 | 28 |
| 6.2.1 | Gennemgang af studier | 28 |
| 6.2.2 | Resultater og vurdering | 32 |
| 6.2.3 | Evidensens kvalitet | 35 |
| 6.2.4 | Konklusion for gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis | 35 |
| 6.3 | Konklusion klinisk spørgsmål 3 | 36 |
| 6.3.1 | Gennemgang af studier | 36 |
| 6.3.2 | Resultater og vurdering | 38 |
| 6.3.3 | Evidensens kvalitet | 39 |
| 6.3.4 | Konklusion for ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis..... | 39 |
| 7 | Andre overvejelser | 40 |
| 8 | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau | 41 |
| 9 | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau | 42 |
| 10 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning..... | 42 |
| 11 | Referencer | 43 |
| 12 | Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 45 |
| 13 | Bilag 2: Cochrane Risk of Bias | 46 |
| | CIMPASI-1 og 2 | 46 |
| | CIMPACT | 49 |
| | CHAMPION | 51 |

| | |
|--------------------|----|
| ASAHINA 2010 | 52 |
| X-PLORE | 53 |
| REVEAL..... | 54 |
| VOYAGE 1..... | 56 |
| VOYAGE 2..... | 57 |

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgrupper (komparatorer). Den kliniske merværdi af certolizumab pegol vurderes i tre populationer af **voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling:**

1. **Den generelle patientpopulation**, som omfatter alle patienter, der er kandidater til behandling, og en subpopulation af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer. Komparator er adalimumab.
2. **Gravide kvinder** samt kvinder, der ønsker at blive gravide (inden for en tidshorisont på 6 mdr). Komparatorer er ciclosporin og adalimumab.
3. **Ammende kvinder**. Komparatorer er infliximab og adalimumab.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om certolizumab pegol anbefales som mulig standardbehandling til en eller flere populationer.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra ansøgende lægemiddelvirksomhed UCB modtaget den 19. september 2018.

2 Baggrund

Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark som i andre lande får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (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 berørte 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 Dermbios årsrapport er antallet af patienter, der er i biologisk behandling for plaque psoriasis i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2016 var der registreret 3.010 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksis 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 [5,7]. Jf. RADS’ behandlingsvejledning er det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år oplever behandlingssvigt 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. Derudover oplever patienterne ofte en stigmatisering forbundet med sygdommen [8]. Livskvalitetsundersøgelser viser ligeledes, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8].

Mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis [8]. Psoriasis er almindeligvis ingen hindring for hverken at blive gravid eller amme, og kvinder med moderat til svær plaque psoriasis kan gennemføre et graviditetsforløb og amme efter graviditeten. Psoriasis vil hos kvinder ofte bedres under graviditet, mens nogle vil opleve en forværring [9–12].

Nuværende behandling

I Danmark indledes 2. generations immunmodulerende behandling efter kriterier for igangsættelse defineret i RADS' behandlingsvejledning [7] og retningslinjerne fra Dansk Dermatologisk Selskab [13]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer defineret som PASI \geq 10, BASI \geq 10 % eller DLQI \geq 10. Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes ni lægemidler med forskellige virkningsmekanismer: tre tumor necrosis factor (TNF α -hæmmere: infliximab, etanercept og adalimumab), et anti-interleukin (IL)-12/23 (ustekinumab), to anti-IL-17 (secukinumab og ixekizumab), et anti-IL-17RA (brodalumab), et anti-IL-23 (guselkumab) og en PDE4-inhibitor (apremilast). De fleste af disse behandlinger virker dæmpende på immunsystemet.

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [14,15].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. Der er i DDS' guidelines samt RADS' behandlingsvejledning opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingsskift er nødvendigt [4,7]. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen. For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

Behandling til gravide og ammende

RADS' behandlingsvejledning omfatter ikke gravide eller ammende kvinder. Som udgangspunkt pauseres biologisk behandling ved aktuelt¹ ønske om graviditet og/eller ved konstateret graviditet samt ved amning, idet ingen af de eksisterende lægemidler er godkendt af EMA til brug under graviditet og amning [7]. Behandling vil så genoptages, enten efter graviditet eller når kvinden ikke længere ammer. Ved overvejelser om systemisk behandling under graviditet skal patient og partner omhyggeligt rådgives af en læge. Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet bør altid afvejes i forhold til potentiel skadelig effekt på fosteret ved medicinsk behandling. Ved behov for systemisk behandling af psoriasis under graviditet kan ciclosporin eller det biologiske lægemiddel adalimumab overvejes frem til 3. trimester, hvor der fra gastroenterologi og reumatologi er en vis erfaring med brug under graviditet. Da adalimumab er et IgG1-antistof, passerer lægemidlet placenta med størst placentapassage i det sidste trimester af graviditeten. Behandling med adalimumab anses for sikker under graviditet og amning dog med regelmæssig obstetrisk vurdering vedr. fostertilvækst og -udvikling. Herudover tages det forbehold, at børn født af mødre, som har modtaget behandling under graviditeten, ikke vaccineres med levende vacciner inden for de første 12 måneder, med mindre der er påvist umålelige koncentrationer af lægemidlet i barnet. Ciclosporin er ikke en biologisk behandling og vil derfor ikke altid være tilstrækkelig effektiv til behandling af gravide patienter med meget stor sygdomsaktivitet. Ved behov for systemisk behandling under amning kan der ligeledes overvejes et af de biologiske lægemidler adalimumab eller infliximab, hvor infliximab aktuelt betragtes som første valg grundet den større datamængde. Evidensen for brug af biologiske lægemidler under graviditet og amning er for flere præparater sparsom og baseret på dyrestudier, casebaserede studier samt samlede opgørelser over anvendelse i flere sygdomme. Dette afspejles i modstridende rekommandationer de faglige selskaber imellem og internationalt, hvor anbefalinger går fra ophør af medicin op til ½ år inden graviditet til

¹ Ved aktuelt forstås fagudvalget inden for en tidshorisont på 6 måneder.

brug under graviditet. Fagudvalget bemærker, at kontinuitet i den medicinske behandling af en kvinde, som skal behandles både under graviditet og amning, er af betydning for valg af lægemidler.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Cimzia er en systemisk biologisk antistofbehandling, der som det første lægemiddel har fået godkendelse til brug hos gravide og ammende kvinder. Certolizumab pegol gives som injektion (subkutan med startdosis på 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 2. uge; ved utilstrækkelig respons kan 400 mg hver 2. uge overvejes). Det aktive stof certolizumab pegol, forkortet CZP, er det antigenbindende fragment (Fab-fragmentet) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof. Certolizumab pegol virker ved at binde til cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF α) og binder således både frit- og membranbundet TNF α . Ved binding neutraliseres TNF- α 's biologiske funktion, hvorved den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, kan begrænses. Certolizumab pegol adskiller sig fra de eksisterende biologiske lægemidler pga. sin struktur med et pegyleret (PEG, polyethylenglycol) Fab-fragment og fravær af Fc-regionen. Pegyleringen bevirker, at stoffets halveringstid forlænges. Fravær af Fc-regionen medfører, at certolizumab pegol ikke binder til den neonatale Fc-receptor og derved ikke transporteres over placenta [16]. Certolizumab pegol er i forvejen godkendt til brug hos patienter med reumatoid artrit, aksial spondyloartrit (svær betændelsessygdom i rygsøjlen) samt psoriasisartrit. Certolizumab pegol har fået markedsføringsgodkendelse til psoriasis-indikationen den 26. april 2018 [17].

3 Metode

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

Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. ”Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling”, som blev godkendt i Medicinrådet den 18. maj 2018.

Til besvarelse af *klinisk spørgsmål 1) ang. den generelle patientpopulation* har ansøger valgt adalimumab som komparator² og udarbejdet en indirekte sammenligning med certolizumab pegol mod placebo. De indirekte sammenlignende analyser (udarbejdet efter Buchers metode) er gennemført for effektmålene PASI 75, PASI 90 og DLQI, alle frem til 16. behandlingsuge, som er den placebo-kontrollerede periode for de tre hovedstudier for certolizumab pegol (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT). Fagudvalget har præspecificeret i protokollen, at den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på 1 år, og at der ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Ansøger er derfor blevet bedt om at supplere uge 16-analyser med narrative sammenligninger af data for certolizumab pegol og adalimumab af alle effektmål ved 1 års behandling. Tidshorisonten på 1 år er valgt som tidsenhed for alle effektmål for at kunne vurdere langtidseffekten og derved vedligeholdelsen af den kliniske effekt.

Ansøger har desuden indsendt et konfidentielt appendiks, hvor resultaterne af en netværksmetaanalyse er præsenteret. I den endelige ansøgning henvises til dette appendiks og angives, at konklusionerne af netværksmetaanalysen er i overensstemmelse med de konklusioner, der kan udledes af de indirekte sammenlignende analyser. Medicinrådet kan ikke tilslutte sig ansøgers angivelse af, at konklusionerne er

² Idet fagudvalget ikke fandt, at der er klinisk belæg for at udvælge én komparator fremfor en anden jf. protokollen, har ansøger til besvarelse af dette kliniske spørgsmål selv kunnet vælge en komparator blandt de anbefalede 1. linjelægemidler i RADS' behandlingsvejledning (adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab), samt de to klinisk ligestillede alternativer, guselkumab og brodalumab, jf. Medicinrådets anbefaling den 15. marts 2018.

enslydende, og har ikke anvendt dette konfidentielle appendiks i vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi.

For subpopulationen, som omfatter patienter, der har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer, har ansøger indsendt kombinerede data fra CIMPASI-1, 2 og CIMPACT-studierne. Fagudvalget har gennemset disse data. Data inkluderer patienter, som tidligere har oplevet behandlingsskift fra TNF α -hæmmere og ikke specifikt behandlingssvigt, hvilket ansøger ellers har præsenteret det som. Sammenholdt med studiernes eksklusionskriterier er data for selekterede til at kunne besvare det kliniske spørgsmål.

Til besvarelsen af *klinisk spørgsmål 2) ang. gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide*, samt *klinisk spørgsmål 3) ang. ammende kvinder* har det ikke været muligt at foretage en statistisk komparativ analyse, idet der ikke eksisterer kontrollerede studier. Data er derfor alene opgjort narrativt.

Ansøger har desuden belyst forhold vedr. mulighed for behandlingspause, dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse, forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis samt fertilitetsrisiko ved behandling af mænd, som efterspurgt af fagudvalget i protokollen.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for hver af de tre kliniske spørgsmål.

Ansøgers litteratursøgning har resulteret i inklusion af nedenstående hovedstudier, opgjort per klinisk spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1, ang. den generelle patientpopulation (komparator: adalimumab):

- CIMPASI-1 og CIMPASI-2 publiceret i Gottlieb 2018 (certolizumab pegol) [18]
- CIMPACT publiceret i Lebwohl 2018 (certolizumab pegol) [19]
- CHAMPION publiceret i Saurat 2008 (adalimumab) [20]
- Asahina 2010 (adalimumab) [21]
- X-PLORE publiceret i Gordon 2015 (adalimumab) [22]
- REVEAL publiceret i Menter 2008 (adalimumab) [23]
- VOYAGE 1 publiceret i Blauvelt 2017 (adalimumab) [24]
- VOYAGE 2 publiceret i Reich 2017 (adalimumab) [25]

Derudover har ansøger inkluderet to studier med data for adalimumab: Cai 2017 og Gordon 2006 (referencer i endelig ansøgning). Studierne indgår ikke i den indirekte sammenligning, da den placebo-kontrollerede periode i disse to studier går til uge 12 og ikke uge 16. Da de to studier endvidere ikke indeholder uge 48-data, bidrager de ikke med relevante data i vurderingsrapporten. Derfor er de to studier udeladt i vurderingsrapporten.

- Til subpopulation: kombinerede data fra CIMPASI-1, -2 og CIMPACT-studierne

Klinisk spørgsmål 2, ang. gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide (komparatorer: ciclosporin og adalimumab):

- CRIB publiceret i Mariette 2018 (certolizumab pegol) [26]
- Mahadevan 2013 (certolizumab pegol og adalimumab) [27]
- Clowse 2018 (certolizumab pegol) [28]

- APER publiceret i Burmester 2017 (adalimumab) [29]

Ovenstående fire graviditetsstudier omhandler alene behandling med certolizumab pegol og komparatoren adalimumab, da der ikke blev identificeret relevante kliniske effektstudier for behandling med den anden mulige komparator, ciclosporin, under graviditet.

Klinisk spørgsmål 3, ang. ammende kvinder (komparatorer: infliximab og adalimumab):

- CRADLE publiceret i Clowse 2017 (certolizumab pegol) [30]

Ovenstående studie omhandler behandling med certolizumab pegol hos ammende kvinder, idet der ikke blev identificeret relevante kliniske effektstudier for behandling med de to komparatorer adalimumab og infliximab ved amning. Fagudvalget har for effektmålet, relativ vægtjusteret dosis, inddraget referencen Hale and Rowe, 2017 [31], som betragtes som et af hovedværkerne inden for brug af lægemidler under amning.

Medicinrådet har desuden konsulteret studieregistreringerne på clinicaltrials.gov, produktresumeeer samt data i EPAR for både certolizumab pegol og komparatorer.

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

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

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

5 Databehandling

Ansøger har som foreskrevet i protokollen præsenteret sammenlignende analyser mellem certolizumab pegol og komparatorer på alle effektmål, hvor det kan lade sig gøre. Afhængigt af det tilgængelige datagrundlag er hhv. **indirekte sammenligner via Buchers metode (frem til uge 16)** og **narrative sammenligninger (uge 48)** anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, som omfatter alle patienter, der er kandidater til behandling.

For de indirekte sammenligninger er de absolutte forskelle beregnet baseret på de estimerede relative forskelle jf. de i protokollen anslåede hændelsesrater i komparatorgruppen. Ansøger har dog i deres

beregning lavet den omvendte udregning, og derfor har Medicinrådets sekretariat beregnet de korrekte absolutte værdier³. Det fremgår i resultatafsnittene, hvilke tal der er omregnede.

De forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskelle til grundlag for vurderingen var, jf. protokollen, baseret på behandlingseffekter ved 1 år, og ikke ved uge 16, hvilket er den tidshorizont, hvor det har været muligt at lave indirekte sammenligninger med komparator til vurdering af den kliniske merværdi i den generelle patientpopulation. Idet der kan være signifikant forskel i både behandlingsrespons og bivirkningsprofil på 2. generations immunmodulerende psoriasislægemidler ved uge 16 og efter uge 16, giver det ikke mening at ekstrapolere data fra den indirekte sammenligning. Det har dermed også stor betydning, om man vælger at fokusere på effekter og bivirkninger efter uger eller år. Derfor finder fagudvalget det også nødvendigt at basere sin vurdering på opgørelser af 1 års data, som dog er narrative og mindre valide. Til vurderingen af langtidseffekt har fagudvalget fokuseret på data ved uge 48, hvilket er den længste publicerede opfølgning af certolizumab pegol (data opgjort fra studierne CIMPACT, CIMPASI-1 og -2) samt adalimumab (VOYAGE 1-studiet). Fagudvalget har imidlertid afvist uge 48-data fra CIMPACT-studiet, idet data (undtagen for effektmålet alvorlige uønskede hændelser) er opgjort for en selekteret patientpopulation, hvor der ikke er imputeret for de 49 patienter, som er nonresponders og overgår til "escape arm" (se studiebeskrivelse i 6.1.1). Fagudvalget bemærker endvidere, at ansøger har valgt ikke at kombinere ("poole") data fra CIMPASI-1 og -2-studierne, som er næsten identiske. Medicinrådet har dog ikke fundet anledning til, at dette skulle påvirke vurderingen.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med adalimumab.

For subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer vurderer fagudvalget, at den tilgængelige evidens ikke gør det muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol.

6.1.1 Gennemgang af studier

De kliniske studier, der belyser effekt og sikkerhed for henholdsvis certolizumab pegol og adalimumab i forhold til en placeboarm, gennemgås nedenfor.

Karakteristika

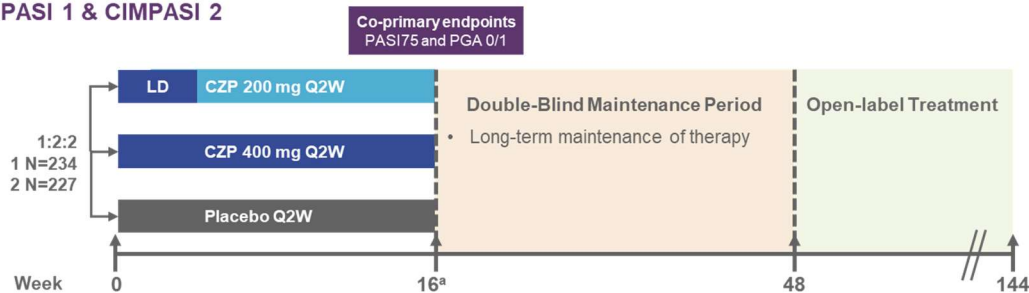
CIMPASI-1 og CIMPASI-2 [18] (certolizumab pegol; begge studier er også anvendt til uge 48-opgørelse) CIMPASI-1 og CIMPASI-2 er to næsten identiske, randomiserede, multicenter, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 3-studier. Patienter (CIMPASI-1 n = 234, CIMPASI-2 n = 227) blev randomiseret 2:2:1 til behandling med enten certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge, certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge (efter initialdosis à 400 mg i uge 0, 2 og 4) eller placebo hver 2. uge. Ved uge 16 fortsatte patienter deres behandling, såfremt de havde opnået henholdsvis Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 50 og 75.

³ Hvis relativ forskel = 0,5 og antaget andel med hændelse i adalimumab gruppen er 75 %, er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $75 - 75 \cdot 0,5 = 15$ procentpoint.

Opfølgning for denne vedligeholdelsesperiode var ved uge 48. Placebo-behandlede patienter, som ved uge 16 havde opnået PASI 50 men *ikke* PASI 75, modtog fra uge 16 certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge (efter initialdosis à 400 mg i uge 16, 18 og 20). Patienter, som ved uge 16 *ikke* have opnået PASI 50, overgik til en såkaldt "escape arm" og modtog herefter open-label certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge. Patienter, som endnu ikke havde opnået PASI 50 ved uge 32, 40 eller 48, blev ekskluderet fra studiet.

De primære endepunkter i studiet var andelen af patienter, som opnåede PASI 75 eller en physician's global assessment (PGA) score 0 eller 1 ved uge 16. Sekundære endemål var andel patienter, som opnåede PASI 90 ved uge 16, ændring i Dermatology Life Quality Index (DLQI) mellem baseline og uge 16 samt andel patienter, som opnåede PASI 75 eller PGA 0-1 ved uge 48 [18].

CIMPASI 1 & CIMPASI 2

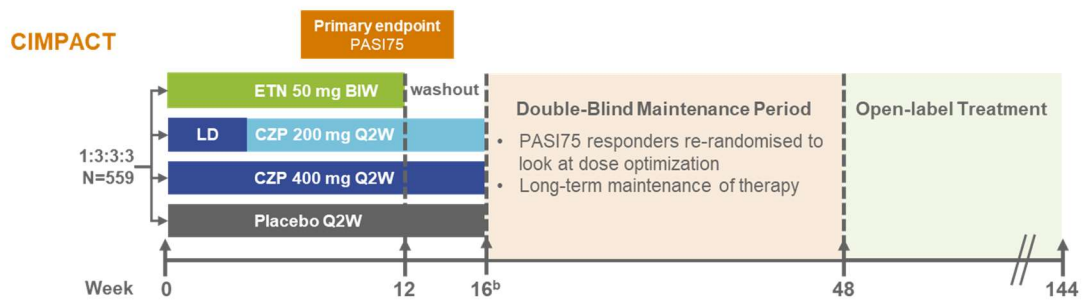


Figur fra endelig ansøgning. Studiedesign og primære effektmål for CIMPASI-1 og CIMPASI-2. ^aPatienter, som ikke opnåede PASI 50 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm). PASI 50 nonresponders ved uge 32, 40 eller 48 udgik af studiet. Placebobehandlede patienter, som ikke opnåede PASI 75 ved uge 16, overgik til CZP 200 mg Q2W. LD: loading dose, der består af CZP 400 mg ved uge 0, 2 og 4. Q2W: hver anden uge.

CIMPACT [19] (certolizumab pegol; studie er også anvendt til uge 48-opgørelse af alvorlige uønskede hændelser SAEs)

CIMPACT er et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, hvor patienter (n = 559) blev randomiseret 3:3:1:3 til behandling med enten certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge eller 200 mg hver 2. uge (efter initialdosis à 400 mg i uge 0, 2, 4) i 16 uger, placebo hver 2. uge i 16 uger eller etanercept 50 mg to gange ugentligt i 12 uger. Ved uge 16 blev patienter, der havde modtaget behandling med certolizumab pegol og opnået PASI 75, re-randomiseret (2:2:1) fra certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge til enten fortsat behandling eller certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge eller placebo, og fra certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge til enten fortsat behandling eller certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge, eller placebo i en 32-ugers opfølgingsperiode. Placebo-behandlede patienter, der opnåede PASI 75 ved uge 16, fortsatte placebo i opfølgingsperioden. Etanercept-behandlede patienter, der opnåede PASI 75 ved uge 16, blev efter en 4-ugers wash-out periode re-randomiseret (2:1) til enten certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge (400 mg i uge 16, 18, 20) eller placebo. Patienter, som ved uge 16 *ikke* havde opnået PASI 75, overgik til såkaldt "escape arm", hvor de modtog behandling med certolizumab 400 mg hver 2. uge. Patienter, som blev re-randomiseret og ikke opnåede PASI 50 ved et af opfølgningstidspunkterne, samt patienter, som gennemførte opfølgingsperioden, overgik til en open-label safety extension.

De primære endepunkter i studiet var andel patienter, som opnåede PASI 75 ved uge 12. Sekundære endepunkter inkluderede andel patienter, som opnåede PASI 75 ved uge 12, PASI 75 ved uge 16 og 48, PASI 90 ved uge 12 og 16 samt PGA score 0-1 ved uge 12 og 16, alle ved sammenligning af behandling med certolizumab pegol og placebo. Øvrigt sekundært endepunkt var sammenligning af andelen af patienter, der ved uge 12 opnåede PASI 75 ved behandling med henholdsvis certolizumab pegol og etanercept [19].



Figur fra endelig ansøgning. Studiedesign og primære effektmål for CIMPACT. ^bPatienter, som ikke opnåede PASI 75 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm). LD: støddosis CZP 400 mg ved uge 0, 2, og 4; BIW: to gange om ugen; ETN: Etanercept; LD: loading dose; Q2W: hver anden uge.

CHAMPION [20] (adalimumab)

CHAMPION er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie, hvor patienter (n=271) blev randomiseret 2:2:1 til behandling med adalimumab 40 mg hver 2. uge (initialdosis à 80 mg i uge 0), methotrexate (én ugentlig dosis: 7,5 mg i uge 0-1, 10 mg i uge 2-3, 15 mg i uge 4-7, 20 mg i uge 8-11 og 25 mg i uge 12-15) eller placebo i 16 uger. Fra uge 8 fastholdte patienter, der havde modtaget behandling med methotrexate og opnået PASI 50, dosis på 15 mg/uge. Patienter, der ved behandling med methotrexate ikke havde opnået PASI 50 ved uge 8 eller uge 12, overgik ved uge 12 til behandling med methotrexate 25 mg. Patienter, der ved behandling med methotrexate opnåede PASI 50 ved uge 12, fastholdt dosering på methotrexate 20 mg i resten af studiet. Det primære endepunkt var andel patienter, der opnåede PASI 75 ved uge 16. Sekundære endepunkter var andel patienter, der opnåede PASI 50, PASI 90, PASI 100 samt PGA 0-1 ved uge 16 [20].

Asahina 2010 [21] (adalimumab)

Dette er et fase 2/3, dobbeltblindet placebokontrolleret studie, hvor patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til behandling med adalimumab 40 mg hver 2. uge; adalimumab 40 mg hver 2. uge (initialdosis 80 mg i uge 0); adalimumab 80 mg hver 2. uge eller placebo i 24 uger. Ved uge 16 kunne patienter, der ikke havde opnået PASI 50, overgå til "rescue"-behandling med topikale steroider i tre styrker (stærk/medium/svag) eller vitamin D3-behandling. Efter fuldførelse af studiet havde alle patienter mulighed for at overgå til et 28-ugers forlængelsesstudie, hvor de alene modtog behandling med adalimumab. Det primære endepunkt var andel patienter, der opnåede PASI 75 ved uge 16 ift. baseline. Sekundære endepunkter var andel af patienter, der opnåede PASI 50, PASI 75, PASI 90 samt PGA score på 0 eller 1 [21].

X-PLORE [22] (adalimumab)

X-PLORE er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie, hvor patienter (n = 293) blev randomiseret til én af fem mulige behandlinger med guselkumab (n = 41/42 i hver af de fem doseringsgrupper) indtil uge 40, placebo (n = 42) eller adalimumab 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og herefter 40 mg hver 2. uge til uge 39 (n = 43). Ved uge 16 overgik patienter i placebobehandling til behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge. Det primære endepunkt var andel af patienter med PGA 0 eller 1 ved uge 16 ved sammenligning af guselkumab og placebo. Sekundære endepunkter inkluderede andel patienter, der ved uge 16 opnåede PASI 75 eller ændring i DLQI samt forskel i andelen af patienter i behandling med henholdsvis guselkumab og adalimumab, der opnåede PGA 0 eller 1, ved uge 16 og 40 [22].

REVEAL [23] (adalimumab)

REVEAL er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med tre behandlingsperioder (A, B og C). I periode A blev patienter randomiseret 2:1 til behandling med adalimumab 40 mg hver 2. uge

(initialdosis 80 mg) frem til uge 15 eller placebo. Patienter, der opnåede PASI 75 i uge 16, overgik til periode B, som var open-label. I uge 16 modtog placebo-patienter behandling med adalimumab 80 mg, mens adalimumab-behandlede patienter modtog placebo. Fra uge 17 modtog alle patienter open-label adalimumab. De primære endepunkter var andel patienter, som ved uge 16 opnåede PASI 75 ift. baseline samt andel patienter, som efter uge 33 eller ved/inden uge 52 udviste nedsat behandlingseffekt (defineret som < PASI 50 efter uge 33 ift. baseline og en stigning på ≥ 6 i PASI score ift. PASI score ved uge 33) [23].

VOYAGE 1 [24] (adalimumab; studie er også anvendt til uge 48-opgørelse)

VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som 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 inkluderede 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 PASI 75 efter 16 uger et sekundært effektmål [24].

VOYAGE 2 [25] (adalimumab)

VOYAGE 2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som komparator. 1.279 patienter indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg (n = 496), placebo med skift til guselkumab efter uge 16 (n = 248) eller adalimumab doseret iht. produktresuméet (n = 248). I uge 28 blev patienter i guselkumab-behandling, som havde opnået PASI 90, re-randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48. PASI 90 nonrespondere fra adalimumab-gruppen fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. PASI 90 respondere fra adalimumab-gruppen overgik til placebo i uge 28. Alle patienter blev fulgt i sammenlagt 48 uger [25].

Table 1: Studiekarakteristika for inkluderede studier for klinisk spørgsmål 1

| Studie [reference] | Intervention | Komparator | NCT nummer | Design | Stuelande | Placebo-kontrolleret periode (uger)# | Samlet behandlingsperiode (uger) |
|--------------------|--------------|-------------------------|-------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| CIMPASI-1 [18] | CZP | Placebo | NCT02326298 | Kontrolleret | Nordamerika og Europa | 16 | 48 ^a |
| CIMPASI-2 [18] | CZP | Placebo | NCT02326272 | Kontrolleret | Nordamerika og Europa | 16 | 48 ^a |
| CIMPACT [19] | CZP | Placebo og etanercept | NCT02346240 | Kontrolleret | Nordamerika og Europa | 16 | 48 ^b |
| CHAMPION [20] | ADA | Methotrexate og placebo | NCT00235820 | Kontrolleret | Europa og Canada | 16 | 16 |
| Asahina et al [21] | ADA | Placebo | NCT00338754 | Kontrolleret | Japan | 24 ^c | 24 ^d |
| X-PLORE [22] | Guselkumab | Placebo og ADA | NCT01483599 | Kontrolleret | Nordamerika og Europa | 16 ^{e, f} | 40 ^g |
| REVEAL [23] | ADA | Placebo | NCT00237887 | Kontrolleret | USA og Canada | 16 | 52 ^h |
| VOYAGE 1 [24] | Guselkumab | Placebo og ADA | NCT02207231 | Kontrolleret | Australien, Canada, Tyskland, Ungarn, Korea, Polen, Rusland, Spanien, Taiwan og USA [□] | 16 | 48 ⁱ |
| VOYAGE 2 [25] | Guselkumab | Placebo og ADA | NCT02207244 | Kontrolleret | Australien, Canada, Tjekkiet, Tyskland, Korea, Polen, Rusland, Spanien og USA [□] | 16 | 48 ^j |

ADA: adalimumab; CZP: certolizumab pegol.

Dette er den initiale placebo-kontrollerede periode. I mange studier blev patienterne efter denne periode re-randomiseret. For nogle af studierne modtog patienterne også placebo i den efterfølgende periode.

□ Stuelande jf. "Listed Location Countries" i studieprotokol på clinicaltrials.gov.

^a Patienter, som ved uge 16 havde opnået hhv. PASI 50 og PASI 75 ved behandling med hhv. certolizumab pegol og placebo, fortsatte deres respektive behandling frem til uge 48

("maintenance" periode). Ved uge 16 overgik PASI 50-nonresponders til en "escape arm" og modtog behandling med certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge. ^b Ved uge 16 blev patienter, der ved behandling med certolizumab pegol havde opnået PASI 75, re-randomiseret 2:2:1 til behandling med certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge, certolizumab pegol 200 mg eller placebo i den efterfølgende 32-ugers "maintenance" periode (uge 16-48). ^c Ved uge 16 kunne PASI 50-nonresponders overgå til "rescue treatment", dvs. behandling med topiske steroider. ^d Ved fuldførelse af studiet (ved uge 24) kunne alle patienter overgå til et 28-ugers opfølgingsstudie, hvor de modtog behandling alene med adalimumab. ^e Ved uge 16 overgik placebobehandlede patienter til behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge. ^f Administration af adalimumab var ikke blindet eller placebo-kontrolleret. For at tilstræbe objektivitet blev alle effektmål vurderet af en studieansvarlig, som ikke havde kendskab til fordelingen af studiegrupperne. ^g Ved fuldførelse af studiet (uge 40) overgik patienterne til en opfølgingsfase (uge 40-52). ^h Ved uge 17 overgik alle patienter til open-label behandling med adalimumab 40 mg hver 2. uge. Patienter, som ved uge 33 opnåede PASI 75, blev

randomiseret 1:1 til behandling med adalimumab eller placebo. ⁱ Ved uge 16 kunne patienter overgå til et 32 ugers extension-studie (uge 16-48) med behandling alene med guselkumab. ^j Ved uge 16 overgik patienter i placebobehandling til behandling med guselkumab. Ved uge 28 blev patienter, der havde opnået PASI 90, re-randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48.

Population

CIMPASI-1 og CIMPASI-2 [18] (certolizumab pegol; de to studie er også anvendt til uge 48-opgørelse)

Inkluderede patienter var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque psoriasis de seneste ≥ 6 mdr. med baseline PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 % samt en PGA score ≥ 3 . Alle patienter var kandidater til systemisk behandling, fototerapi eller fotokemoterapi. Eksklusionskriterierne inkluderede: tidligere behandling med certolizumab pegol eller > 2 biologiske lægemidler (herunder anti-TNF-behandling); patienter, der har oplevet primært svigt (dvs. i løbet af de første 12 behandlingsuger) på ethvert biologisk lægemiddel; patienter, der har oplevet sekundært svigt (dvs. efter 12 ugers behandling) på mere end 1 biologisk lægemiddel; andre psoriasisformer (erythrodermisk psoriasis, pustuløs psoriasis, guttat psoriasis); en række konkurrerende lidelser/sygdomme, herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande; graviditet og amning, herunder planer om graviditet indtil tre mdr. efter afsluttet studieførløb [18].

CIMPACT [19] (certolizumab pegol; studie er også anvendt til uge 48-opgørelse af alvorlige uønskede hændelser SAEs)

Inkluderede patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis de seneste ≥ 6 mdr. med baseline PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 % samt en PGA score ≥ 3 . Alle patienter var kandidater til systemisk behandling, fototerapi eller fotokemoterapi. Eksklusionskriterierne var sammenlignelige med CIMPASI-1 og -2, dertil ekskluderede de også patienter i tidligere behandling med etanercept [19].

CHAMPION [20] (adalimumab)

Inkluderede patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis de seneste ≥ 12 mdr. med baseline PASI ≥ 10 og BSA ≥ 10 %. Alle patienter havde haft stabil plaque psoriasis 2 mdr. forinden og var kandidater til systemisk behandling eller fototerapi. Desuden skulle patienter anvende prævention samt have haft aktiv psoriasis, trods behandling med topiske lægemidler, og være behandlingsnaive ift. anti-TNF samt methotrexate. Eksklusionskriterierne inkluderede: sideløbende behandling med anden psoriasisterapi samt en række konkurrerende lidelser/sygdomme, herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande [20].

Asahina et al, 2010 [21] (adalimumab)

Patienter var voksne (≥ 20 år) med moderat til svær plaque psoriasis de seneste ≥ 6 mdr. og med baseline PASI ≥ 10 og BSA ≥ 10 %. Patienter skulle have haft stabil psoriasis de seneste 2 mdr., og kvinder i den fødedygtige alder skulle anvende prævention. Eksklusionskriterier inkluderede: tidligere behandling med anti-TNF; en række konkurrerende lidelser/sygdomme, herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå samt graviditet [21].

X-PLORE [22] (adalimumab)

Patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved PGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og BSA ≥ 10 %) i mindst 6 måneder og stabil plaque psoriasis de seneste 2 mdr. Alle patienter var desuden kandidater til fototerapi eller systemisk behandling. Eksklusionskriterierne inkluderede tidligere behandling med adalimumab; behandling med IL-12, IL-17 eller IL-23 de seneste 6 mdr.; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom i det renale, hepatiske, hæmatologiske, gastrointestinale, endokrine, pulmonale, kardiovaskulære, neurologiske, cerebrale eller psykiatriske system; kontraindikationer mod anti-TNF-behandling; tidligere gentagne eller kroniske infektioner; andre psoriasisformer end plaque psoriasis eller lægemiddelinduceret psoriasis. Kvinder i den fødedygtige alder skulle anvende prævention, og alle mænd skulle anvende prævention eller være sterile [22].

REVEAL [23] (adalimumab)

Patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved PGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og BSA ≥ 10 %) i mindst 6 mdr. og stabil plaque psoriasis de seneste 2 mdr. Eksklusionskriterier inkluderede:

tidligere anti-TNF-behandling; oral eller injicerbar behandling med corticosteroider; anden sideløbende psoriasisbehandling med undtagelse af topisk lav- eller medium-potent corticosteroidbehandling af håndflader, fødsåler, ansigt og lyske. Der var wash-out periode for tidligere behandling (herunder topisk, lysterapi og biologiske behandling op til 12 uger inden studiestart). Andre eksklusionskriterier var ubehandlet tuberkulose, kræft, lymfoproliferativ sygdom (undtagen behandlet non-melanoma hudkræft og carcinom i livmoderhalsen); tegn på neurologiske sygdomme; graviditet og amning, herunder planlægning af graviditet hos kvinder [23].

VOYAGE 1 [24] (adalimumab; studie er også anvendt til uge 48-opgørelse)

Patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis i mindst 6 mdr. og som kandiderede til lysbehandling eller systemisk terapi. Patienterne havde ved baseline IGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og BSA ≥ 10 %. Eksklusionskriterier inkluderede: 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 mdr. efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer

VOYAGE 2 [25] (adalimumab)

Patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 mdr. før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde PASI ≥ 12 , IGA ≥ 3 samt BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier inkluderede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med 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 mdr. efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå [25].

Tabel 2: Populationskarakteristika for inkluderede studier for klinisk spørgsmål 1

| Studie [reference] | Behandlingsarm | Patienter, n | Alder, år (middelværdi ± SD) | Mænd, n (%) | Vægt, kg (middelværdi ± SD) | BMI (middelværdi ± SD) | Sygdomsvarighed, år (middelværdi ± SD) | BSA, %-involvering af kroppen (middelværdi ± SD) | PASI-score (middelværdi ± SD) | DLQI-score (middelværdi ± SD) | Psoriasisarthritis, n (%) | Tidl. systemisk behandling, n (%) | Tidl. biologisk behandling, n (%) |
|--------------------|----------------|--------------|------------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| CIMPASI-1 [18] | Placebo | 51 | 47,9 ± 12,8 | 35 (68,6) | 95,2 ± 19,5 | 32,2 ± 6,8 | 18,5 ± 12,9 | 26,1 ± 16,1 | 19,8 ± 7,5 | 13,9 ± 8,3 | 4 (7,8) ^a | 36 (70,6) | 15 (29,4) |
| | CZP | 95 | 44,5 ± 13,1 | 67 (70,5) | 92,6 ± 21,0 | 31,1 ± 7,3 | 16,6 ± 12,3 | 25,4 ± 16,9 | 20,1 ± 8,2 | 13,3 ± 7,4 | 10 (10,5) ^a | 66 (69,5) | 30 (31,6) |
| CIMPASI-2 [18] | Placebo | 49 | 43,3 ± 14,5 | 26 (53,1) | 87,1 ± 26,4 | 30,2 ± 8,0 | 15,4 ± 12,2 | 20,0 ± 9,5 | 17,3 ± 5,3 | 12,9 ± 7,3 | 9 (18,4) ^a | 36 (73,5) | 14 (28,6) |
| | CZP | 91 | 46,7 ± 13,3 | 58 (63,7) | 97,8 ± 25,6 | 32,8 ± 8,3 | 18,8 ± 13,5 | 21,4 ± 12,2 | 18,4 ± 5,9 | 15,2 ± 7,2 | 22 (24,2) ^a | 65 (71,4) | 32 (35,2) |
| CIMPACT [19] | Placebo | 57 | 46,5 ± 12,5 | 34 (59,6) | 93,7 ± 29,7 | 31,2 ± 8,5 | 18,9 ± 12,9 | 24,3 ± 13,8 | 19,1 ± 7,1 | 13,2 ± 7,6 | 12 (21,1) ^a | NA | 11 (19,3) |
| | CZP | 165 | 46,7 ± 13,5 | 113 (68,5) | 89,7 ± 20,6 | 29,8 ± 6,1 | 19,5 ± 13,2 | 28,1 ± 16,7 | 21,4 ± 8,8 | 12,8 ± 7,0 | 27 (16,4) ^a | NA | 44 (26,7) |
| CHAMPION [20] | Placebo | 53 | 40,7 ± 11,4 | NA (66,0) | 82,6 ± 19,9 | NA | 18,8 ± 8,7 | 28,4 ± 16,1 | 19,2 ± 6,9 | NA | NA (20,8) | NA (90,4) ^c | NA |
| | ADA | 108 | 42,9 ± 12,6 | NA (64,8) | 81,7 ± 20,0 | NA | 17,9 ± 10,1 | 33,6 ± 19,9 | 20,2 ± 7,5 | NA | NA (21,3) | NA (82,2) | NA |
| Asahina et al [21] | Placebo | 46 | 43,9 ± 10,7 | 41 (89,1) | 71,3 ± 15,3 | NA | 15,5 ± 8,8 | 46,7 ± 20,0 | 29,1 ± 11,8 | 8,4 | NA | 17 (37,0) | NA |
| | ADA | 43 | 44,2 ± 14,3 | 35 (8,4) | 67,4 ± 9,9 | NA | 14,0 ± 7,4 | 48,3 ± 19,6 | 30,2 ± 10,9 | 8,5 | NA | 18 (41,9) | NA |
| X-PLORE [22] | Placebo | 42 | 46,5 | 28 (67) | 93,6 ± 22,6 | NA | 18,0 ± 13,3 | 27,5 ± 19,3 | 21,8 ± 10,0 | NA | 12 (29) ^b | 21 (50) | 15 (36) |
| | ADA | 43 | 50,0 | 30 (70) | 91,6 ± 19,9 | NA | 19,3 ± 12,8 | 26,8 ± 16,8 | 20,2 ± 7,6 | NA | 11 (26) ^b | 17 (40) | 26 (60) |
| REVEAL [23] | Placebo | 398 | 45,4 ± 13,4 | 257 (64,6) | 94,1 ± 23,0 | NA | 18,4 ± 11,9 | 25,6 ± 14,8 | 18,8 ± 7,1 | NA | 113 (28,4) ^b | 88 (22,1) ^d | 53 (13,3) |
| | ADA | 814 | 44,1 ± 13,2 | 546 (67,1) | 92,3 ± 23,0 | NA | 18,1 ± 11,9 | 25,8 ± 15,5 | 19,0 ± 7,1 | NA | 224 (27,5) ^b | 188 (23,1) ^d | 97 (11,9) |
| VOYAGE 1 [24] | Placebo | 174 | 44,9 ± 12,9 | 119 (68,4) | NA | 28,9 ± 6,9 | 17,6 ± 12,4 | 25,8 ± 15,9 | 20,4 ± 8,7 | 13,3 ± 7,1 | 30 (17,2) | 92 (52,9) | 34 (19,5) |
| | ADA | 334 | 42,9 ± 12,6 | 249 (74,6) | 89,6 | 29,8 ± 6,5 | 17,5 | 28,6 ± 16,7 | 22,4 ± 9,0 | 14,4 ± 7,3 | 62 (18,6) | 215 (64,4) | 70 (21,0) |
| VOYAGE 2 [25] | Placebo | 248 | 43,3 ± 12,4 | 173 (69,8) | NA | 29,6 ± 6,6 | 17,9 ± 11,9 | 28,0 ± 16,5 | 21,5 ± 8,0 | 15,1 ± 7,2 | 46 (18,5) | 149 (60,1) | 54 (21,8) |
| | ADA | 248 | 43,2 ± 11,9 | 170 (68,5) | 88,7 | 29,6 ± 6,6 | 17,6 ± 11,7 | 29,1 ± 16,7 | 21,7 ± 9,0 | 15,0 ± 6,9 | 44 (17,7) | 159 (64,1) | 49 (19,8) |

ADA: adalimumab; BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; CZP: certolizumab pegol; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NA: data ikke opgjort; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

^a Selvrapporteret information vedrørende psoriasis arthritis samtidigt med plaque psoriasis.

^b Information vedrørende historisk forekomst af psoriasis arthritis.

^c Data kun opgjort for systemisk behandling og/eller fototerapi.

^d Data opgjort for 'previous systemic biologic treatment'.

For ingen af studierne er angivet andelen af studiepopulationen, der tidligere har oplevet svigt på biologisk behandling generelt.

Fagudvalget er opmærksom på, at studiepopulationen i et af studierne er japansk [21], og i dette studie bemærkes der systematiske afvigelser i baselinepopulationen (PASI og vægt) ift. de øvrige studiepopulationer. Generaliserbarheden af dette studie kan derfor være vanskelig.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Behandlingsdata for uge 16 kan ikke ekstrapoleres for at give et retvisende billede af behandlingseffekt ved en 1-årig tidshorisont. De indirekte komparative analyser foretaget for effektmålene PASI og DLQI er derfor også suppleret med en narrativ sammenligning af data for certolizumab pegol og adalimumab ved uge 48 for at kunne vurdere langtidseffekten af de to lægemidler.

PASI 75 (kritisk)

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

Vurdering af klinisk merværdi: UGE 16 PASI 75 på baggrund af indirekte komparative analyser

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
| Absolutte forskelle | 15 procentpoint forskel i respons | | 2,7 %* |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 % | |
| | Vigtig merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,11 | |
| | Lille merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,00 og <1,11 | |
| | Ingen merværdi | Nedre konfidensgrænse < 1,00 og Øvre konfidensgrænse >1 | 1,036 (0,532; 2,019) |
| | Negativ merværdi | Øvre konfidensgrænse < 1 | |
| Evidensens kvalitet | Lav | | |

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.

* Medicinrådets beregning af absolutte forskel baseret på de estimerede relative forskelle. Der kan ikke beregnes et meningsgivende konfidensinterval grundet afvigelse mellem de observerede hændelsesrater for komparatoren adalimumab og de anslåede hændelsesrater (de estimerede procentandele overstiger 100 %).

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning frem til 16. behandlingsuge, er der beregnet en absolut forskel mellem certolizumab pegol og adalimumab på 2,7 % til fordel for certolizumab pegol. Den mindste klinisk relevante forskel var sat til 15 %.

Den relative forskel er på 1,036 (0,532; 2,019), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er < 1,0 og den øvre grænse er > 1.

Behandlingsdata for uge 16 kan ikke ekstrapoleres for at give et retvisende billede af behandlingseffekt ved en 1-årig tidshorisont. En narrativ sammenligning af PASI 75 for certolizumab pegol og adalimumab ved uge 48 er derfor medtaget for at kunne vurdere langtidseffekten af de to lægemidler.

UGE 48 Narrativ sammenligning af PASI 75

| Andel patienter, der opnår PASI 75 i uge 48, % (intention-to-treat (ITT)-population) | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Certolizumab pegol | |
| CIMPASI-1 | 67,2 % (n = 95) |
| CIMPASI-2 | 78,7 % (n = 91) |
| Adalimumab | |
| VOYAGE 1 | 62,6 % (n = 334) |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |

Andelen af patienter, som opnåede PASI 75 ved uge 48, var mellem 67,2-78,7 %, i gennemsnit 72,9 %, for patienter behandlet med certolizumab pegol og 62,6 % for patienter behandlet med adalimumab. Der opnås dermed ikke en absolut forskel på 15 % ved uge 48.

Længst mulig opfølgningstid med komparator var af fagudvalget prædefineret som tidsenhed for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. Fagudvalget vægter således også langtidsrespons (uge 48), idet effekt frem til 16. behandlingsuge ikke er indikation for fortsat effekt. Fagudvalget vurderer samlet set, at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** for PASI 75 sammenlignet med adalimumab (meget lav evidenskvalitet).

PASI 90 (vigtig)

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

Vurdering af klinisk merværdi: UGE 16 PASI 90 på baggrund af indirekte komparative analyser

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
| Absolutte forskelle | 15 procentpoint forskel i respons | | 35,3 %* |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko \geq 5 % | |
| | Vigtig merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,11 | |
| | Lille merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,00 og <1,11 | |
| | Ingen merværdi | Nedre konfidensgrænse < 1,00 og Øvre konfidensgrænse >1 | 1,471 (0,381; 5,676) |
| | Negativ merværdi | Øvre konfidensgrænse < 1 | |
| Evidensens kvalitet | Lav | | |

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

* Medicinrådets beregning af absolutte forskel baseret på de estimerede relative forskelle afrundet til 1 decimal. Der kan ikke beregnes et meningsgivende konfidensinterval grundet en markant afvigelse mellem de observerede hændelsesrater for komparatoren adalimumab og de anslåede hændelsesrater (de estimerede procentandele overstiger 100 %).

Baseret på den indirekte statistiske sammenligning frem til 16. behandlingsuge er der beregnet en absolut forskel mellem certolizumab pegol og adalimumab på 35,3 procent til fordel for certolizumab pegol. Denne forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 15 procent. Til denne absolutte forskel skal det

imidlertid fremhæves, at der ses markante afvigelser mellem den observerede hændelsesrate for adalimumab og den estimerede hændelsesrate i protokollen, hvilket har indvirkning på den beregnede værdi: I protokollen har fagudvalget anslået hændelsesraten for PASI 90 til 75 % baseret, fortrinsvis på nyere 1. linjelægemidler med tilgængelig PASI 90 data (anti-IL-17 og anti-IL-23).

Hændelsesraten for adalimumab er dog kun cirka 47 % i de inkluderede studier. Dette giver en skævvridning ved beregningen af den absolutte forskel og følgelig en markant forhøjet værdi.

Den relative forskel er på 1,471 (0,381; 5,676), hvilket svarer til ingen merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentligheds-kriterier, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er $< 1,0$ og den øvre grænse er > 1 .

Behandlingsdata for uge 16 kan ikke ekstrapoleres for at give et retvisende billede af behandlingseffekt ved en 1-årig tidshorisont. En narrativ sammenligning af PASI 90 for certolizumab pegol og adalimumab ved uge 48 er derfor medtaget for at kunne vurdere langtidseffekten af de to lægemidler.

UGE 48 Narrativ sammenligning af PASI 90

| Andel patienter, der opnår PASI 90 i uge 48, % (ITT-population) | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Certolizumab pegol | |
| CIMPASI-1 | 42,8 % (n = 95) |
| CIMPASI-2 | 59,6 % (n = 91) |
| Adalimumab | |
| VOYAGE 1 | 47,9 % (n = 334) |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |

Andelen af patienter, som opnåede PASI 90 ved uge 48, var mellem 42,8-59,6 % for patienter behandlet med certolizumab pegol og 47,9 % for patienter behandlet med adalimumab. Der opnås ikke en absolut forskel på 15 % ved uge 48.

Ligesom for PASI 75 vægter fagudvalget også langtidsrespons, idet effekt ved uge 16 ikke nødvendigvis er indikation for en effekt efter uge 16. Fagudvalget vurderer samlet set, at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** for PASI 90 sammenlignet med adalimumab (meget lav evidenskvalitet).

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

For både certolizumab pegol og adalimumab blev livskvalitet målt ved DLQI-spørgeskemaet. Fagudvalget havde i protokollen defineret den mindste klinisk relevante forskel som 15 procentpoints forskel i respons på andelen af patienter, som opnåede en DLQI-score på 0-1, hvilket anses som det ultimative behandlingsmål.

Resultaterne for den indirekte komparative analyse for DLQI ved uge 16 viser en negativ absolut forskel på -0,001 (-0,097; 0,094) til fordel for adalimumab. Den relative forskel er 0,505 (0,249; 1,025). Forskellen var ikke statistisk signifikant.

Forskellen på den absolutte og relative forskel skyldes, at der er forskel i responsraten for placebo (mens DLQI-responsraterne for den behandlede gruppe er meget ens for de to lægemidler). Den absolutte risikoreduktion beregnet på baggrund af den estimerede relative forskel er -37,1 %⁴, til fordel for

⁴ Medicinrådets beregning af absolutte forskel baseret på de estimerede relative forskelle, afrundet til 1 decimal. Der kan ikke beregnes et meningsgivende konfidensinterval grundet en markant afvigelse mellem de observerede

adalimumab. Resultaterne giver en absolut risikoreduktion, som er væsentlig større end den prædefinerede forskel på 15 procentpoint, og som ikke er i favør af behandling med certolizumab pegol (der er færre, der opnår DLQI 0-1 ved behandling med certolizumab pegol). Ligesom for PASI 90 afspejler denne markante negative værdi en stor forskel mellem den estimerede hændelsesrate i protokollen på 75 % og den observerede hændelsesrate i de inkluderede studier, som ligger på 38-49 % for adalimumab.

Der ses ikke en forskel i uge 48-data, som overstiger den absolutte forskel på 15 %, jf. nedenstående tabel.

UGE 48 Narrativ sammenligning af DLQI

| Andel patienter, der opnår DLQI 0-1 i uge 48, % (ITT-population) | |
|------------------------------------------------------------------|------------------|
| Certolizumab pegol | |
| CIMPASI-1 | 45,3 % (n = 95) |
| CIMPASI-2 | 38,5 % (n = 91) |
| Adalimumab | |
| VOYAGE 1 | 38,9 % (n = 319) |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |

Fagudvalget erfarer, at DLQI ikke er et optimalt redskab til måling af livskvalitet for psoriasispatienter, og at der derfor tages konservativt forbehold for dette. Fagudvalget finder, at DLQI er sammenlignelig for de to lægemidler, og vurderer derfor, at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (meget lav evidenskvalitet).

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

Ansøger har ikke foretaget en indirekte komparativ analyse for dette effektmål af to årsager: 1) individuelle data på patientniveau er ikke tilgængelig for adalimumab, og 2) måden, hvorpå SAE-data indsamles og rapporteres, varierer imellem de inkluderede studier. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder dette rimeligt, og vurderingen af dette effektmål vil derfor alene bero på narrative data.

Narrativ sammenligning af SAEs frem til uge 48

| Andel patienter med SAEs frem til uge 48, % (ITT-population) | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| Certolizumab pegol | |
| CIMPASI-1 | 4,0 % (n = 100) |
| CIMPASI-2 | 7,4 % (n = 95) |
| CIMPACT* | 4,9 % (n = 144) |
| Adalimumab | |
| VOYAGE 1 | 4,5 % (n = 333) |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |

* Data fra CIMPACT-studiet er her medtaget idet den fulde studiepopulation er anvendt til opgørelsen af alvorlige uønskede hændelser (nærmere beskrevet i 6.1.3).

Af væsentlige SAEs, som blev registreret for certolizumab pegol, var nasopharyngitis og infektion i øvre luftveje de mest hyppige. Blandt patienter, der modtog 200 eller 400 mg dosering, blev der registreret

hændelsesrater for komparatoren adalimumab og de anslåede hændelsesrater (de estimerede procentandele overstiger 100 %).

alvorlige bivirkninger opstået under behandling (*treatment emergent adverse events*, TEAEs) hos i alt 3 % af de behandlede patienter fra uge 1 til 16. Fra uge 16 til uge 48 blev disse registreret hos i alt 4,8 % af de patienter, der fortsat var i behandling med certolizumab pegol. Én alvorlig infektion blev rapporteret ved 400 mg dosering (erysipelas) og blev vurderet relateret til behandlingen. Der blev registreret 3 dødsfald, som ikke blev relateret til behandlingen (2 bilulykker og 1 kronisk obstruktiv lungesygdom) [17].

Af væsentlige SAEs, som blev registreret for adalimumab, var 3 alvorlige infektioner, 1 nonmelanom hudkræft og 1 ”major adverse cardiac event” [32].

Fagudvalget havde prædefineret den mindste klinisk relevante forskel som 5 %. På baggrund af uge 48-data er andelen af rapporterede SAEs for hhv. certolizumab pegol og adalimumab indenfor denne 5 %-afvigelse.

Fagudvalget finder ikke grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af ovenstående registreringer. Certolizumab pegols bivirkningsprofil er sammenlignelig med bivirkningsprofilen for andre TNF α -hæmmere, og der blev ikke identificeret nye bivirkninger ved brug af certolizumab pegol [17]. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at der ikke er forskel på certolizumab pegol og adalimumab, hvad angår SAEs, og at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (meget lav evidenskvalitet).

Behandlingsophør (vigtig)

Behandlingsophør reflekterer, hvor mange patienter som afbryder behandlingen i de kliniske studier uanset årsag, herunder bivirkninger og skuffende effekt. Effektmålet er medtaget som indikator for behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling. Af samme årsager som for alvorlige uønskede hændelser er der ikke foretaget en indirekte komparativ analyse for behandlingsophør.

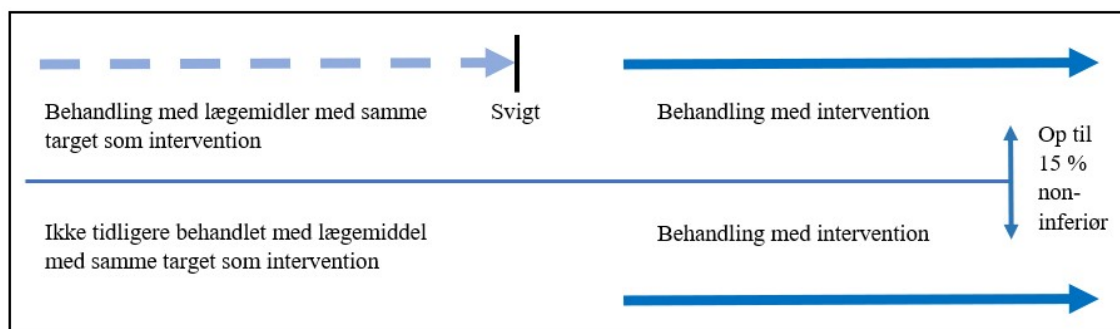
I data ekstraheret af ansøger ses der en betydelig selektion af patienter i certolizumab pegol-studierne [18,19]: De patienter, som ikke oplevede tilstrækkelig respons (målt ved PASI) overgik til anden behandlingsarm (”escape arm”). Behandlingsophøret ved behandling med certolizumab pegol efter uge 16 forventes derfor at være (væsentligt) underestimeret. Det er omvendt velkendt fra klinisk behandling med adalimumab, at behandlingsophøret er meget lavt, idet varigheden af behandlingseffekt generelt er god. Fagudvalget havde prædefineret den mindste kliniske relevante forskel som 15 %.

Grundet denne selektion af patienter finder fagudvalget ikke, at der kan foretages en vurdering af klinisk merværdi på effektmålet behandlingsophør. Fagudvalget bemærker desuden, at hvis man medregner denne ”escape arm”, hvor behandlingsophøret er ca. 20 %, vil resultaterne pege i retning af en negativ klinisk merværdi for certolizumab pegol.

PASI 90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (vigtig)

Fagudvalget har ønsket specifikt at se data for PASI 90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (1. linje TNF α -hæmmer) i tråd med nedenstående figur (for specificering se protokol).

Fagudvalget ønskede at sammenligne effekten af certolizumab pegol-behandling hos patienter med og uden tidligere svigt på en 1. linje TNF α -hæmmerbehandling, ud fra effektmålet PASI 90 defineret ved en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint (non-inferiør).



Figur fra

protokol. Figur 1: Skitsering af effektmål, hvor det ønskes belyst, om behandling med certolizumab pegol til patienter, som tidligere har svigtet på behandling på 1. linje TNF α -hæmmere med lignende target, har effekt på PASI 90.

Ansøger har indsendt PASI 90 responsrater ved uge 16 for patienter med tidligere behandlingsskift, og ikke eksplicit tidligere behandlingssvigt, ved behandling med TNF α -hæmmere (data for samlet gruppe af TNF α -hæmmere dvs. infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept). Data stammer fra CIMPAZI-1, -2 og CIMPACT-studierne [18,19].

Når disse data sammenholdes med eksklusionskriterierne i de tre studier, hvor patienter blev ekskluderet, hvis de har haft tidligere behandling med mere end 2 biologiske lægemidler, hvis de har oplevet primært svigt (dvs. i løbet af de første 12 behandlingsuger) på ethvert biologisk lægemiddel, eller hvis de har oplevet sekundært svigt (dvs. efter 12 ugers behandling) på mere end 1 biologisk lægemiddel, er der tale om en meget selekteret gruppe. Af denne årsag finder fagudvalget, at data ikke kan bruges til at besvare spørgsmål, om hvilken behandlingseffekt der kan forventes efter tidligere behandlingssvigt. Den kliniske merværdi af certolizumab pegol kan derfor ikke vurderes hos patienter med tidligere svigt på TNF α -hæmmere.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den totale patientpopulation er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

For uge 16-data vurderes evidenskvaliteten at være lav (som følge af risiko for bias, den indirekte sammenligning via placebo med få hændelser i placebo-gruppen, inkonsistens med hændelsesrater og usikkerhed knyttet til om studierne estimerer den korrekte usikkerhed).

Den samlede vægtning af klinisk merværdi baseres på uge 48-data, som er narrative sammenligninger, hvilket automatisk giver en meget lav evidenskvalitet, idet GRADE ikke understøtter sådanne omstændigheder. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet.

Evidenskvaliteten er således, på tværs af tidshorisonterne, meget lav for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer således den samlede evidenskvalitet som **meget lav**.

I bilag 2 findes risiko for bias-vurderinger for alle studierne. Særlig essentielt i vurderingen af risiko for bias er, om der i studierne er sikret randomisering, og hvordan imputering af manglende værdier er foretaget. For flere af studierne er der en højere risiko for bias efter den første behandlingsperiode (uge 16). Dette gør sig gældende for CIMPACT-studiet af certolizumab pegol [19]: I dette studie er der ikke imputeret for de patienter, som udgik af behandlingen, når de oplevede utilstrækkelig effekt på PASI efter uge 16. Denne selektion medfører en fundamental risiko for overestimering af positive resultater og tilsvarende underestimering af negative resultater ved uge 48-opgørelsen. Af denne årsag har fagudvalget ikke fundet CIMPACT-studiet egnet til at indgå i den narrative sammenligning af uge 48-data, og alene CIMPAZI-1 og -2 studierne af certolizumab pegol [18] indgår derfor (på nær for effektmålet alvorlige uønskede hændelser, hvor den fulde studiepopulation er anvendt til dataopgørelsen).

6.1.4 Konklusion for voksne med moderat til svær plaque psoriasis

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol til den generelle patientpopulation (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer.

Fagudvalget finder, at effektvurdering frem til 10-16 uger er en gammel sædvane og er den direkte årsag til de nogle gange meget høje initialdoser, som producenterne anbefaler. Derfor finder fagudvalget, at korttidseffekten bør være klart underordnet langtidseffekten (1 år).

I den samlede vurdering vægter fagudvalget den kliniske merværdi for PASI 75 og alvorlige uønskede hændelser, begge prædefinerede i protokollen som kritiske effektmål. For begge effektmål kan data ikke dokumentere en klinisk merværdi mellem certolizumab pegol og adalimumab, hverken på de absolutte eller relative effekter (og for PASI 75 hverken ved uge 16 eller ved 1 år). Effekttørrelserne for de øvrige vigtige effektmål (PASI 90 og DLQI) kan heller ikke dokumentere en merværdi sammenlignet med adalimumab. For behandlingsophør kan fagudvalget på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke vurdere den kliniske merværdi. Fagudvalget finder på dette grundlag, at den kliniske merværdi af certolizumab pegol, for den generelle patientpopulation, samlet set er ”ingen” i sammenligningen med adalimumab.

De indsendte data for subpopulationen er for selekteret til at kunne danne grundlag for en vurdering af den kliniske merværdi.

Evidenskvaliteten er samlet set meget lav for alle effektmålene, på tværs af tidshorisonterne. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er meget lav.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol til gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis giver en **ikkedokumentar klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med adalimumab. Den kliniske merværdi i sammenligning med ciclosporin kan ikke vurderes.

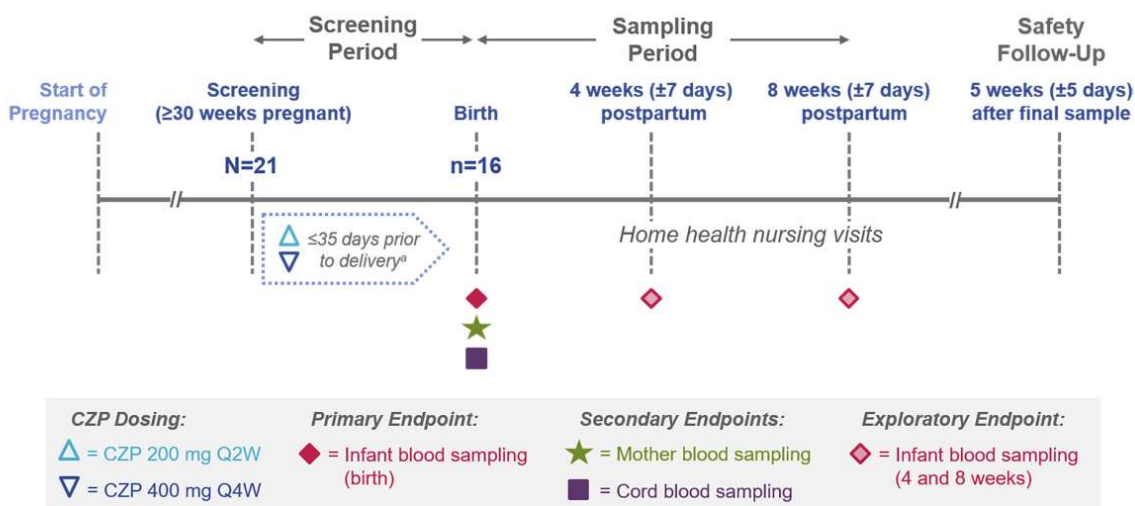
6.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har via den systematiske litteratursøgning identificeret fire studier, som gennemgås herunder. De inkluderede studier omhandler udelukkende behandling med certolizumab pegol og den ene komparator adalimumab, da der hos gravide kvinder ikke blev identificeret relevante undersøgelser af behandling med den anden komparator, ciclosporin.

Karakteristika

CRIB [26] (certolizumab pegol)

CRIB studiet er et postmarketing farmakokinetisk studie med det primære formål at belyse placentaoverførsel fra mor til foster hos gravide kvinder i behandling med certolizumab pegol (n=16 inkluderet). Kvinderne modtog enten 200 mg hver 2. uge (n = 15) eller 400 mg hver 4. uge (n = 1). Plasmakoncentration af certolizumab pegol blev målt i 14 af kvindernes børn ved fødslen og igen efter 4 og 8 uger. Studiets primære effektmål var plasmakoncentration hos spædbørn. Sekundære effektmål var lægemiddelkoncentration og antistoffer i kvindens plasma og navlestreng. Uønskede hændelser blev målt frem til uge 5. Der blev ikke udført stikprøveberegninger og ingen statistiske hypoteser blev testet [26].



Figur fra endelig ansøgning. Studiedesign for CRIB. ^aSidste CZP-dosis givet inden for 35 dage før fødslen. Q2W: hver anden uge; Q4W: hver fjerde uge.

Mahadevan 2013 [27] (certolizumab pegol og adalimumab)

Farmakokinetisk studie, der belyser placentaoverførslen af hhv. infliximab, adalimumab og certolizumab pegol hos gravide i behandling med en af ovenstående TNF α -hæmmere pga. inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa). Alene data for adalimumab og certolizumab pegol er relevante for besvarelsen af dette kliniske spørgsmål [27].

Clowse 2018 [28] (certolizumab pegol)

Data fra "UCB Pharmas pharmacovigilance safety database", som er UCB Pharmas databasedata vedrørende graviditetsudfald og uønskede hændelser blandt kvinder, der har været i behandling med certolizumab pegol under graviditet. Artiklen er baseret på 1.137 indrapporerede graviditeter med eksponering for certolizumab pegol frem til marts 2017. Ud af 1.137 graviditeter, hvor kvinden havde taget certolizumab pegol i dele af eller hele graviditeten, var oplysninger tilgængelige for udfaldet af 528 graviditeter (heraf 10 tvillingegraviditeter), dvs. for i alt 538 fostre/spædbørn. De fleste inkluderede kvinder har reumatologiske sygdomme eller Crohns sygdom [28].

Burmester 2017 [29] (adalimumab)

Studie baseret på data fra en række kliniske studier omhandlende adalimumab-behandling af patienter med rheumatoid arthritis. En mindre del af artiklen vedrører data for graviditetsudfald hos kvinder, der blev behandlet med adalimumab under deres graviditet, og alene disse data er inkluderet her. Graviditetsdata stammer fra Adalimumab Pregnancy Exposure Registry (APER), som er et prospektivt observationseksponeringskohortestudie i Nordamerika med det formål at overvåge graviditetsresultatet hos kvinder med rheumatoid arthritis eksponeret for adalimumab under graviditet. Graviditetsudfaldene omfatter

levendefødte børn, maligniteter, spontane aborter, for tidlig fødsel (< 37 uger) og gennemsnitlig gestationsalder [29].

Population

CRIB [26] (certolizumab pegol)

Patienter inkluderet i CRIB var kvinder, som ved studiestart var ≥ 30 uger henne i deres graviditet. Flertallet af kvinder blev behandlet pga. reumatoid artrit (n = 11), én patient pga. psoriasisartrit, men ingen pga. psoriasis. Inklusionskriterier omfattede: gravid i ≥ 30 uge, herunder tvillingegraviditeter, behandling med certolizumab pegol iht. godkendt indikation samt forventning om fortsat behandling ≥ 35 dage inden terminsdato. Eksklusionskriterier omfattede enhver graviditetsrelateret anormalitet, vurderet af studieinvestigatoren; anden biologisk behandling i løbet af graviditeten. 21 kvinder blev screenet, hvoraf 16 blev inkluderet i studiet [26].

Mahadevan 2013 [27] (certolizumab pegol og adalimumab)

Inkluderede patienter var gravide kvinder med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD), som modtog behandling med enten infliximab, adalimumab eller certolizumab pegol i løbet af deres graviditet. Kvinderne blev identificeret via henvisninger i almen praksis samt gennem PIANO-registeret (pregnancy IBD and neonatal outcomes registry). Ingen eksklusionskriterier er beskrevet. Dosisregime blandt de 10 gravide kvinder, der blev behandlet med adalimumab, var 40 mg hver anden uge (n = 9) eller 40 mg ugentlig (n = 1). Dosisregime for de 10 gravide kvinder, der blev behandlet med certolizumab pegol, er ikke beskrevet, og det er således uvist, om kvinderne blev behandlet med 200 eller 400 mg [27].

Clowse 2018 [28] (certolizumab pegol)

Datasættet består af kvinder, der har været eksponeret for certolizumab pegol under deres graviditet, hvor data er indrapporteret i UCB's safety database. Alle kvinder, som har en såkaldt prospektiv graviditet, defineret ved at graviditeten blev indrapporteret til UCB inden fødsel, og at der ikke var kendte fosteranormaliteter, er inkluderet i opgørelsen. Datagrundlaget beror på 528 graviditeter (heraf 10 tvillingegraviditeter), dvs. for i alt 538 fostre/spædbørn [28].

Burmester 2017 [29] (adalimumab)

Datasættet består af kvinder registreret i APER-datasen, som har modtaget adalimumab-behandling under graviditeten. Alle kvinder, som havde et graviditetsudfald ved data cut-off (november 2013) blev inkluderet. Ingen eksklusionskriterier er angivet. Datagrundlaget beror på 74 kvinder. Adalimumab behandlingsdoser er ikke angivet [29].

Tabel 3: Studie- og populationskarakteristika for inkluderede studier for klinisk spørgsmål 2

| Studie [reference] | Studietype | Lægemiddel | Eksponerede gravide kvinder, n | Alder, år (median, range) | Indikation | Sygdomsvarighed, år | Eksponerede gravide kvinder pr. trimester, n | | | | Fødsler, n ^a | Gestationsalder, uger (median, range) | Studievarighed / dataindsamling |
|----------------------------|--------------------------|------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| | | | | | | | 1. trimester | 2. trimester | 3. trimester | Alle 3 trimestre | | | |
| CRIB 2018 [26] | Farmakokinetisk studie | CZP | 16 ^b | 31 (18-40) | RA (n = 11), CD (n = 3), PsA (n = 1), axSpA / AS (n = 1) | NA | 10 | NA | 16 ^c | NA | 16 ^d | 39,9 (37,7-41,7) | Studiet foretaget jan. 2014 – nov. 2016 |
| Mahadevan 2013 [27] | Farmakokinetisk studie | CZP | 10 | 28 (22-42) | IBD | 6,5 | 7 | 9 | 10 | NA | 12 (2 tvillingefødsler) | 37,8 (36-40) | NA |
| | | ADA | 10 | 32,5 (25-40) | IBD | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 39 (38-41) | |
| Clowse 2018 [28] | Data fra safety database | CZP | 442 ^e | 31 (17-44) ^f | Rheumatic diseases (n = 256), CD (n = 169) Other/ unknown (n = 43) | NA | 367 ^g | 284 ^g | 267 ^g | 201 | 452 | 39 (27-43) | Data indsamlet frem til 2017 |
| Burmester 2017 [29] | Data fra database | ADA | 74 | NA | RA | NA | 40 % ~30 | 16 % ~12 | NA | 44 % ~33 | 65 | Mean: 38,5 | Data indsamlet 1/2/2004 – 5/11/2013 |

ADA: adalimumab; AS: ankyloserende spondylitis, axSpA: axial spondylarthritis; CD: Crohn's sygdom; CZP: certolizumab pegol; IBD: kronisk inflammatorisk tarmsygdom; PsA: psoriasis arthritis; RA: rheumatoid arthritis. NA: data ikke opgjort.

^a Antal fødsler med levendefødte børn.

^b 15 modtog certolizumab pegol 200 mg Q2W, 1 modtog 400 mg Q4W.

^c Patienter skulle modtage en CZP-dosis inden for 35 dage forud for fødslen.

^d 1 spædbarn med "missing data" og 1 spædbarn med "implausible pharmacokinetic data".

^e Data kun opgjort for de 442 med såkaldt "live-born singletons". Total n = 528.

^f Alder er kun kendt for 50 % af studiepopulationen.

^h Antal patienter eksponeret pr. trimester.

6.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige til besvarelse af klinisk spørgsmål vedr. den kliniske merværdi i gravide kvinder samt kvinder der ønsker at blive gravide (inden for en tidshorisont på 6 mdr.), følger nedenfor.

Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel (vigtig)

Effektmålet reflekterer overførsel af lægemidlet fra mor til barn via placenta. Fagudvalget er interesseret i data for plasmakoncentrationen i spædbarnet ved fødsel, dvs. inden for 24 timer efter fødslen. Fagudvalget har prædefineret, at den mindste klinisk relevante forskel er et målbart niveau (dikotom variabel, ja/nej) af lægemidlet i løbet af spædbarnets første levedøgn. En målbart plasmakoncentration af lægemidlet anses som proxy for bivirkninger og toksicitet. Fagudvalget har i tillæg til dette effektmål endvidere ønsket placentalt passage i 3. trimester beskrevet, herunder hvor lang tid efter fødsel lægemidlet kan detekteres i barnets blod (både for certolizumab pegol og komparatorer).

Vurdering af klinisk merværdi: Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel (vigtig)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater | | |
|---------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Absolutte forskelle | Målbare niveauer (median, range) | Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> <0.032 µg/mL [$<0.032 - 0.42$], målbart niveau i 1/14 nyfødt på 0,042 µg/mL (CRIB [26]) 0,6 µg/mL [$<0,41 - 1,58$], målbare niveauer i 11/12 nyfødte (Mahadevan [27]) | Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> 6,09 µg/mL [4,28 - 17,7], målbare niveauer i 8/10 nyfødte (Mahadevan [27]) | Ciclosporin Ingen rapporterede data |
| Relative forskelle | Kan ikke beregnes | | | |
| Evidensens kvalitet | Meget lav | | | |

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.

For **certolizumab pegol** har ansøger rapporteret data fra CRIB-studiet [26] og Mahadevan 2013 [27]. I CRIB-studiet var den mediane plasmakoncentration af certolizumab pegol ved fødslen 24,4 µg/mL (range 5,0 – 49,4 µg/mL) for de 16 kvinder, som i alt fik 16 børn. Data fra to spædbørn blev ekskluderet fra de endelige analyser, den ene pga. manglende data og den anden pga. ikke-plausible farmakokinetiske data. Af de resterende 14 nyfødte havde 13 ikke-målelige certolizumab pegol-plasmakoncentrationer ved fødslen (<0,032 µg/mL), mens ét spædbarn havde en koncentration på 0,042 µg/mL, hvilket giver en spædbarn/morplasma ratio på 0,0009. Ved 4 og 8 ugers-målinger havde ingen spædbørn målelige certolizumab pegol-plasmakoncentrationer. Analyserne er foretaget ved et sensitivt lægemiddel-specifikt assay (såkaldt electrochemiluminescence immunoassay med en nedre detektionsgrænse på 0,032 µg/mL).

I Mahadevan-studiet [27] fik de 10 gravide kvinder, der blev behandlet med certolizumab pegol, 12 børn, heraf to tvillingefødsler. Plasmakoncentrationer var tilgængelige for alle 10 kvinder og 11 nyfødte ved

fødslen. Plasmakoncentrationer for certolizumab pegol hos de 11 spædbørn var < 0,41-1,58 µg/mL. Median for ratioen mellem barnets og moderens plasmakoncentration var 3,1 % (range: 1,6-25,1 %). ELISA-assay blev anvendt til måling af plasmakoncentrationen. Der blev ikke rapporteret om certolizumab pegol-plasmakoncentrationer hos spædbørnene senere end ved fødslen.

For **adalimumab** har ansøger rapporteret data fra Mahadevan 2013 [27]. De 10 gravide kvinder, som blev behandlet med adalimumab, fik 10 børn. Plasmakoncentrationer var tilgængelige for alle 10 kvinder og 8 spædbørn ved fødslen. Plasmakoncentrationer for adalimumab hos de 8 spædbørn var 4,28-17,7 µg/mL. Median for ratioen mellem spædbarnets og moderens plasmakoncentration var 173 % (range: 102–327 %). Adalimumab-plasmakoncentrationer var målelige hos spædbarnet mindst 11 uger efter fødslen (0,529 µg/mL). ELISA-assay blev anvendt til måling af plasmakoncentrationen.

Fagudvalget har defineret effektmålet som dikotomt (detekterbart ja/nej). For både certolizumab pegol og adalimumab er lægemidlet detekteret i plasmakoncentrationen, og fagudvalget vurderer derfor, at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** for plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte sammenlignet med adalimumab (meget lav evidenskvalitet). Det er ikke muligt at vurdere den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin.

Fagudvalget undrer sig over, at certolizumab pegol med de nyere, mere specifikke målemetoder ikke kan detekteres i modsætning til de mindre specifikke målemetoder anvendt i Mahadevan-studiet. Dette indikerer, at det kan dreje sig om uspecifik binding ved de ældre metoder. For at fagudvalget kan udtale sig sikkert om dette, mangler der imidlertid en kontrolgruppe. Fagudvalget finder det dog betryggende, at der ikke er tegn på opkoncentrering af certolizumab pegol hos spædbørnene.

PASI 75 under graviditet (kritisk), PASI 90 under graviditet (vigtigt), Livskvalitet under graviditet (vigtig)

Der er ikke identificeret studier, der belyser de tre effektmål: PASI 75, PASI 90 samt livskvalitet for gravide i behandling med certolizumab pegol, adalimumab eller ciclosporin. Effektmålene kan derfor ikke belyses, og på baggrund af den tilgængelige evidens er det derved ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi for disse effektmål.

Fagudvalget bemærker i den forbindelse, at PASI 75 under graviditet er prædefineret som et kritisk effektmål, mens PASI 90 og livskvalitet under graviditet er prædefinerede som vigtige effektmål for vurderingen af den kliniske merværdi i populationen af gravide kvinder og kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn (kritisk)

Data for SAEs i form af misdannelser hos spædbørn født af mødre, der var eksponeret for certolizumab pegol eller adalimumab under deres graviditet, fremgår af alle fire inkluderede studier [26–29].

Ansøger har for dette effektmål ikke foretaget en statistisk sammenlignende analyse, da de anvendte metoder til opgørelse vurderes at være ikke-sammenlignelige. Fagudvalget finder denne beslutning velbegrundet, eftersom datagrundlaget er en blanding af data fra safety databaser og farmakokinetiske studier.

Tabeller fra ansøgers endelige ansøgning, side 33

Tabel 10. Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn

| CZP | ADA | Reference |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 0/11 (0%) | 0/10 (0%) | Mahadevan et al, 2013 [16] |
| 2/16 (12,5%) | | Mariette et al, 2018 [15] |
| 8/459 (1,7%) SAEs i form af større medfødte misdannelser* | | Clowse et al, 2018 [17] |
| | 3/65 (4,6%) SAEs i form af større medfødte misdannelser* 12/45 (26,5%) SAEs i form af ≥3 mindre misdannelser | Burmester et al, 2017 [18] |

*Se liste over rapporterede medfødte misdannelser i nedenstående Tabel 11

Tabel 11. Oversigt over rapporterede medfødte misdannelser

| Misdannelse | CZP | ADA | Moderens indikation | Reference |
|--------------------------------------------|-----|-----|---------------------|----------------------------|
| Accessory auricle | X | | RA | Clowse et al, 2018 [17] |
| Anal fistula | X | | RA | |
| Congenital heart disease ^o | X | | RA | |
| Polydactyly | X | | RA | |
| Cerebral ventricle dilatation ^o | X | | axSpA | |
| Talipes | X | | CD | |
| Vesicoureteric reflux | X | | CD | |
| Hydronephrosis | X | | CD | |
| Ventricular septal defect | | X | RA | Burmester et al, 2017 [18] |
| Microcephaly | | X | RA | |
| Undescended testicle | | X | RA | |

^oFor tidlig fødsel

Fagudvalget hæfter sig ved, at Clowse-studiet [28], med data for > 500 graviditeter eksponerede for **certolizumab pegol**, heraf cirka 400 i første trimester, ikke indikerer, at certolizumab pegol forårsager øget risiko for misdannelser. Udfaldene var: 459 levendefødte børn (85,3 %), 47 spontane aborter (8,7 %), 27 provokerede aborter (5,0 %) og 5 dødfødte (0,9 %). Der blev registreret større medfødte misdannelser hos 8 nyfødte (1,7 %). Et lille antal spædbørn (4/442; 0,9 %) havde væksthæmning og blev født med lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder.

I CRIB-studiet [26] (n = 16) blev der registreret 2 SAEs (12,5 %) hos spædbørnene. Den ene var hypoglykæmi og en uspecificeret infektion reflekteret i et forhøjet antal hvide blodlegemer men uden kliniske symptomer. Den anden var makrosomi og mekonium i amnionvæsken, jf. endelig ansøgning. I Mahadevan-studiet blev der ikke registreret SAEs hos de 11 spædbørn (0/11; 0 %) [27].

For **adalimumab** har ansøger rapporteret data fra Burmester 2017 [29]. Blandt de 74 kvinder eksponeret for adalimumab under deres graviditet blev der registreret 65 levendefødte børn (87,8 %), hvoraf 3 børn havde

”major” medfødte misdannelser (3/65; 4,6 %). Der blev registreret ” ≥ 3 minor malformations” hos 12 af 45 (26,7 %) [29].

I Mahadevan-studiet blev der ikke registreret SAEs hos de 10 spædbørn (0/10; 0 %) [27].

Fagudvalget havde prædefineret, at en absolut forskel på 5 % var klinisk relevant. Baseret på det foreliggende datagrundlag finder fagudvalget ikke belæg for, at brug af certolizumab pegol under graviditeten medfører øget risiko for misdannelser, men omvendt tillader datagrundlaget ikke at udelukke en forøget risiko. På den baggrund vurderer fagudvalget samlet set, at certolizumab pegol har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for alvorlige uønskede hændelser i spædbørn sammenlignet med adalimumab (meget lav evidens kvalitet). Der er ikke identificeret studier, der belyser effektmålet ved behandling med komparatoren ciclosporin. Det er derfor ikke muligt at vurdere den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin.

Alvorlige uønskede hændelser i gravide kvinder (kritisk)

Effektmålet er defineret som for nyfødte.

Der er alene identificeret data hos kvinder eksponeret for certolizumab pegol under graviditeten som rapporteret i CRIB-studiet [26]. Der blev registreret alvorlige uønskede hændelser hos 7 af de 21 screenede (hvoraf 16 indgik i studiet) gravide kvinder (33,3 %), opgjort som TEAs i studiet. Disse TEAs var: Standset fødsel (n = 2); Forlænget fødsel (n=1); Gestationel diabetes (n = 1), Forøget mængde fostervand (n = 1); Perianal absces (n = 1); Bristninger (n = 1) [26].

Ansøger har ikke identificeret data vedrørende SAEs i kvinder eksponeret for hverken adalimumab eller ciclosporin i graviditeten. Den kliniske merværdi for certolizumab pegol ved dette effektmål kan derfor ikke belyses.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensen for behandling under graviditet med certolizumab pegol sammenlignet med hhv. adalimumab og ciclosporin baserer sig på ikke-komparative studier. Relative effektestimater er derfor ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, og evidensen vil automatisk blive vurderet til **meget lav kvalitet**. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet. Studierne er ikke risiko for bias-vurderet, da datagrundlaget er baseret på en blanding af farmakokinetiske studier samt safety databaser.

6.2.4 Konklusion for gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver:

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Den kliniske merværdi i sammenligning med ciclosporin kan ikke vurderes. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser hos gravide kvinder. I produktresumeeet for adalimumab fremgår det, at der er data for omkring 2.100 adalimumab-eksponerede graviditeter, heraf over 1.500 i første trimester uden overhyppighed af medfødte misdannelser. Alligevel anføres det, at adalimumab kun bør anvendes under graviditet ”if clearly needed”, hvilket er baseret på den anførte mulige påvirkning af

de nyfødtes immunforsvar [33]. For certolizumab pegol fremgår det af produktresumeeet, at certolizumab pegol kun bør anvendes under graviditet ”if clinically needed” [34]. For ciclosporin angives, at ciclosporin ikke må anvendes under graviditet, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret [35,36]. Fagudvalget vægter i sin vurdering den kliniske merværdi for de alvorlige uønskede hændelser hos hhv. gravide kvinder og spædbørn, begge prædefineret i protokollen som kritiske effektmål. Fagudvalget finder, på baggrund af det spinkle datagrundlag ikke belæg for, at brug af certolizumab pegol under graviditeten medfører en øget risiko hos hverken den gravide kvinde eller barnet, men at effektforskellene ikke kan kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag. Derfor vælger fagudvalget at kategorisere den **samlede kliniske merværdi som ikkedokumenterbar**, i sammenligning med adalimumab. For det vigtige effektmål plasmakoncentration i nyfødte ved fødsel er der ingen klinisk merværdi sammenlignet med adalimumab. Der foreligger ikke data, der angiver effekt på PASI 75/90 eller livskvalitet ved behandling i graviditeten, og derfor kan fagudvalget ikke vurdere den kliniske merværdi for disse effektmål. Fagudvalget hæfter sig imidlertid ved, at såfremt behandling af moderat til svær psoriasis igangsættes under graviditet (underforstået at det vurderes, at der ved behandling hverken er fare for mor eller barn), vil de to fundamentale behandlingskriterier være: en klinisk relevant forbedring i PASI samt en afledt forbedring i den gravide kvindes helbredsrelaterede livskvalitet ved behandling under graviditet.

Der er ikke identificeret studier, der belyser effektmålet ved behandling med komparatoren ciclosporin. Det er derfor ikke muligt at vurdere den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin.

Datagrundlaget er spinkelt, og evidenskvaliteten er for alle effektmål meget lav. Den samlede evidenskvalitet er således **meget lav**.

6.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med adalimumab og infliximab.

6.3.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

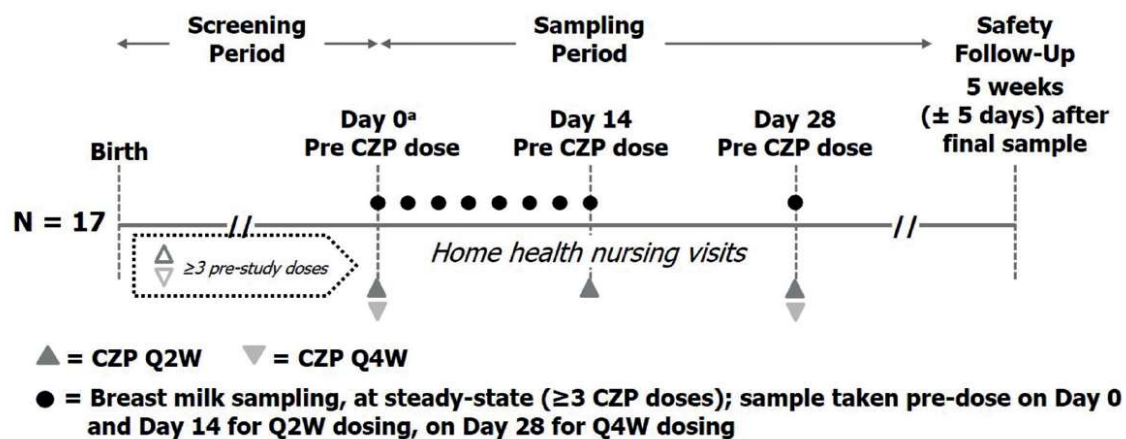
CRADLE [30] (certolizumab pegol)

CRADLE er et prospektivt farmakokinetisk studie, der undersøger koncentration af certolizumab pegol i modermælken hos ammende kvinder (n = 17 inkluderet). Mødre blev enten behandlet med 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge. Efter minimum 3 behandlingsdoser blev modermælksprøver opsamlet. For kvinderne i behandling med certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge (n = 16) blev prøverne indsamlet ved dag 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 og 14, mens der for mødre i behandling med certolizumab pegol 400 mg hver 4. uge (n = 1) blev foretaget én yderligere indsamling ved dag 28. Prædosis prøver blev indsamlet ved hhv. dag 0 og 14 (200 mg behandling) og dag 0 og 28 (400 mg behandling). De primære endepunkter var måling af lægemiddelkoncentrationen samt beregning af den gennemsnitlige daglige spædbarnsdosis (average daily infant dose (ADID)). Sekundære endepunkter inkluderede PEG (polyethylenglycol)-koncentrationen i modermælken samt beregning af den relative vægtjusterede dosis (relative infant dose (RID)). Studiet er designet iht. FDA's kriterier for ”a milk-only study” [30].

Tabel 4: Studiekarakteristika for inkluderet studie for klinisk spørgsmål 3

| Studie [reference] | Intervention | NCT nummer | Design | Stuelande | Opfølgningstid |
|--------------------|--------------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| CRADLE [30] | Certolizumab pegol | NCT02154425 | Prospektivt farmakokinetisk studie | USA, Canada, Schweiz og Holland | 14 ^a dage efter behandling |

^a For den ene patient med behandlingsdosering á 400 mg hver anden uge blev der yderligere foretaget en prøveopsamling på dag 28.



Figur fra endelig ansøgning. Studiedesign for CRADLE. ^aDag 0 i prøveindhentningsperioden var ≥ 6 uger efter fødslen og efter, at patienten havde modtaget mindst 3 doser CZP. CZP, certolizumab pegol; Q2W, hver anden uge; Q4W, hver fjerde uge.

Population

CRADLE [30] (certolizumab pegol)

Ammende mødre (n = 18) i behandling med certolizumab pegol blev inkluderet mindst 6 uger postpartum. Én af de inkluderede mødre afbrød studiet pga. en uønsket hændelse (et herpesudbrud), heraf studiepopulation på n = 17. Der var ingen øvre aldersgrænse for inkluderede spædbørn. Eksklusionskriterier inkluderede: graviditet samt planer om graviditet; symptomer på eller høj risiko for at udvikle tuberkulose; behandling med biologisk eller anti-TNF (undtagen certolizumab pegol) inden for fem halveringstider forud for indsamling af første modermælksprøve; behandling med andre biologiske sygdomspåvirkende lægemidler (undtagen certolizumab pegol) i prøvetagningsperioden. Desuden blev mødre til for tidligt fødte børn (< 37 uger) samt mødre med aktiv mastitis ekskluderet. De 17 inkluderede mødre fik 17 børn

Tabel 5: Populationskarakteristika for inkluderede mødre i CRADLE-studiet

| | |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Intervention | Certolizumab pegol |
| Studie | CRADLE |
| Patienter, n | 18 ^a |
| Alder, år | 33,7 (4,2) |
| Vægt, kg | 68,9 (9,6) ^b |
| BMI | 23,6 (3,0) ^b |
| Indikation for behandling med certolizumab pegol, n ^b | |
| RA | 7 |
| CD | 5 |
| PsA | 3 |
| axSpA / AS | 2 |

Data er præsenteret som den gennemsnitlige værdi (SD), med mindre andet er angivet.

^a Inkluderer 1 ”screen failure”.

^b n = 17.

AS: ankyloserende spondylitis; axSpA: axial spondylarthritis; CD: Chrons sygdom; CZP: certolizumab pegol; PsA: psoriasis arthritis; RA: reumatoid arthritis.

Tabel 6: Populationskarakteristika for inkluderede spædbørn i CRADLE-studiet

| | |
|---------------------------------------------------|------------------|
| Spædbørn (n) | 17 |
| Piger, n (%) | 11 (64,7) |
| Gestationsalder, uger | 40,0 (39,0-41,7) |
| Fødselsvægt, kg | 3,5 (2,6-4,1) |
| Fødselslængde, cm | 50,7 (48,0-57,0) |
| Alder ved første prøvetagning af modermælk, mdr. | 2,8 (1,6-16,8) |
| Alder ved første prøvetagning af modermælk, n (%) | |
| ≤ 6 måneder | 13 (76,5) |
| > 6 måneder – ≤ 12 måneder | 2 (11,8) |
| ≥ 12 måneder – ≤ 18 måneder | 2 (11,8) |

Data er præsenteret som median (min – max), med mindre andet er angivet.

Fagudvalget er opmærksom på, at det identificerede studie ikke inkluderer indikationen moderat til svær plaque psoriasis, men finder det ikke problematisk isoleret set.

6.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Nedenfor gennemgås det tilgængelige data på de tre prædefinerede effektmål.

Relativ vægtjusteret dosis frem til 3-månedersalderen (kritisk)

Relativ vægtjusteret dosis (RID) angiver barnets eksponering som en vægtjusteret procent af moderens dosis. RID er det bedst tilgængelige kvantitative estimat til risikovurdering i forbindelse med amning, da det afspejler mængden af medicin, som et spædbarn eksponeres for.

Vurdering af klinisk merværdi: RID frem til 3-månedersalderen (kritisk)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater | | |
|---------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Absolutte forskelle | Tærskelværdi < 10 % | Certolizumab pegol • 0,15 % [range: 0,04 - 0,30 %] | Adalimumab • 0,12 %* | Infliximab • 0,32 – 3 %* |
| Relative forskelle | Kan ikke beregnes | | | |
| Evidensens kvalitet | Meget lav | | | |

ANM: 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.

* Fagudvalget har her inddraget referencen Hale og Rowe [31], der af fagudvalget betragtes som et af hovedværkerne inden for brug af lægemidler under amning. Range for adalimumab og infliximab kendes ikke.

I CRADLE-studiet rapporteres en median relativ vægtjusteret dosis (RID) på 0,15 % [range: 0,04-0,30 %] af moderens dosis i løbet af studiets 28 dages varighed [30]. Med tanke på, at der ikke forventes farmakologisk aktivitet ved peroral eksponering for TNF-hæmmere, har fagudvalget vurderet, at en RID < 10 % vil være forenelig med amning. Tiden frem til 3-måneders alderen blev valgt som tidshorizont, da barnet i denne periode primært ernæres af modermælk. Data for certolizumab pegol er alene tilgængeligt frem til 28 uger efter fødsel (n=13), men idet certolizumab pegol er fundet i en så lav koncentration (under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel) i 1-måneders alderen vurderer fagudvalget, at data ikke viser tegn på en risiko for barnet ved brug af certolizumab pegol under amning.

Ansøger har ikke identificeret relevante studier for hverken adalimumab eller infliximab. Fagudvalget har, for at kunne sammenligne RID mellem de tre lægemidler, inddraget referencen Hale og Rowe [31], der af fagudvalget betragtes som et af hovedværkerne inden for brug af lægemidler under amning. Her opgøres RID for adalimumab som 0,12 %. For infliximab er angivet en RID på 0,32-3 %, men i et enkelt tilfælde er der set relativt høje serumværdier hos et ammet barn (1700 ng/mL). Her angives infliximab i øvrigt som alternativ til adalimumab under amning [31].

Fagudvalget finder på denne baggrund, at certolizumab pegol har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab (meget lav evidens kvalitet).

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn (kritisk)

Der blev i CRADLE-studiet ikke registreret nogle SAEs hos spædbørnene (0/17, 0 %) [30]. Der er ikke identificeret studier, der belyser effektmålet ved behandling med adalimumab og infliximab, derfor kan den kliniske merværdi ikke belyses.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i ammende kvinder (kritisk)

Der blev i CRADLE-studiet registreret 1 SAE (1/18, 5,6 %) hos en af de ammende kvinder i form af en byld i brystet. Denne opstod under screeningsperioden, men var fjernet igen før prøvetagningen begyndte [30]. Fagudvalget vurderer ikke, at denne SAE var relateret til behandlingen. Der er ikke identificeret studier, der belyser effektmålet ved behandling med adalimumab og infliximab, derfor kan den kliniske merværdi ikke belyses.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensen for behandling ved amning med certolizumab pegol sammenlignet med hhv. adalimumab og infliximab baserer sig på ikke-komparative studier, og derfor er relative effektestimater ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, derfor vil evidensen automatisk blive vurderet til **meget lav kvalitet**. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet. CRADLE-studiet er desuden ikke risiko for bias-vurderet, da det er et farmakokinetisk studie.

6.3.4 Konklusion for ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis

Fagudvalget vurderer, at certolizumab pegol til ammende (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab.
Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Jf. produktresuméerne for både certolizumab pegol og adalimumab [17,32] må begge lægemidler gerne anvendes af ammende kvinder, mens der for infliximab er angivet, at lægemidlet ikke kan anvendes under amning [37]. Anbefalingen for adalimumab beror på begrænset litteratur, der indikerer, at adalimumab

udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer på 0,1-1 % af moderens serumniveau. Når immunglobulin G-proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er dermed meget lav biotilgængelighed hos barnet. Teoretisk set forventes der derfor ingen effekt hos det ammede barn. Jf. Hale og Rowe er RID for adalimumab 0,12 % og for infliximab 0,32-3 % [31], hvilket er sammenligneligt med RID rapporteret for certolizumab pegol. Fagudvalget finder på denne baggrund, at certolizumab pegol har ingen klinisk merværdi sammenlignet med hhv. adalimumab og infliximab.

Datagrundlaget er spinkelt, og evidenskvaliteten er for alle effektmål meget lav. Den samlede evidenskvalitet er således **meget lav**.

7 Andre overvejelser

Ansøger har leveret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for certolizumab pegol:

- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis
- Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd.

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

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Mulighed for behandlingspause

Ansøger henviser til et fase 2-studie (NCT00329303), der rapporterer graden af tilbagefald hos psoriasispatienter, som i en periode på op til 24 uger stoppede med behandling med certolizumab pegol [38].

I studiet blev voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis behandlet med certolizumab pegol 400 mg ved uge 0, efterfulgt af enten certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge ($n = 59$), 400 mg hver 2. uge ($n = 58$) eller placebo ($n = 59$) frem til uge 10. Patienter, som opnåede PASI 75 ved uge 12 ($n = 44$ for patienter i behandling med 200 mg), blev i den efterfølgende behandlingsfri periode observeret, og tiden til tilbagefald (defineret som tab af > 50 % af den maksimale forbedring i forhold til baseline PASI-score) blev målt. Den behandlingsfri periode varede frem til tilbagefald og maksimum 24 uger. Ud af 44 patienter i behandling med certolizumab pegol 200 mg oplevede 30 tilbagefald i løbet af den behandlingsfri periode, og de tidligste tilbagefald blev rapporteret efter ca. syv uger. Den mediane tid til tilbagefald var 22 uger [38].

Studiet belyste ligeledes behandlingseffekten ved genbehandling efter behandlingspause. Her genoptog patienter, der i den første behandlingsperiode havde opnået PASI 75 men havde tilbagefald i den behandlingsfri periode ($n = 34$), behandling med certolizumab pegol 200 mg hver 2. uge. Den mediane forskel i PASI-score opnået efter 12 ugers behandling og efter 12 ugers genbehandling var 1,25 [95 % CI: 0,10-4,40], hvilket i studiet blev vurderet til ikke at være en klinisk relevant forskel [38].

Disse publicerede data tyder på, at en kortere behandlingspause (7 uger) ikke giver tilbagefald. Længere behandlingspauser vil ofte betyde tilbagefald, men det kan forventes, at genoptagelse af behandlingen vil være forbundet med samme forbedring i PASI-score, som blev opnået forud for behandlingspausen.

Fagudvalget finder data interessant men vurderer ikke, at resultater baseret på dette lille datagrundlag påvirker den kliniske merværdi.

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Ansøger beskriver, at der endnu ikke er gennemført kliniske studier, der belyser muligheden for dosisreduktion eller forlængelse i intervallet mellem de enkelte behandlinger blandt psoriasispatienter i behandling med certolizumab pegol. Dog har et klinisk fase 3-studie (NCT01521923) belyst problemstillingen blandt patienter med reumatoid arthritis [39].

Fagudvalget finder ikke indikationen overførbart, og fagudvalget finder derfor ikke anledning til, at disse oplysninger påvirker den kliniske merværdi.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis for certolizumab pegol hos patienter med psoriasis. Ansøger angiver, at alle 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis benytter sig af en initialdosis, der er højere end vedligeholdelsesdosis. Den højere initialdosis har til formål hurtigere at nå en koncentration i blodet, der er forenelig med en behandlingseffekt. Vedligeholdelsesdosis har til formål at bevare *steady state* koncentration.

Fagudvalget mener ikke, at disse informationer påvirker den kliniske merværdi.

Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd

Ansøger angiver, at en oversigt baseret på UCB Pharma safety database inkluderer graviditetsudfald af 33 graviditeter, hvor faderen var eksponeret for certolizumab pegol. Af disse 33 graviditeter resulterede 27 i levendefødte børn, mens fire resulterede i spontane aborter, én resulterede i en induceret abort og én resulterede i et dødfødt barn [40].

Derudover angiver ansøger, at effekten af certolizumab pegol på sædkvalitetsparametre er blevet undersøgt blandt 20 raske mandlige forsøgspersoner, som blev randomiseret til behandling med enten én dosis certolizumab pegol 400 mg eller placebo. I opfølgingsperioden på 14 uger blev der ikke observeret signifikant effekt på sædkvalitetsparametre sammenlignet med placebo, jf. den endelige ansøgning.

Fagudvalget anser disse data som plausible men finder ikke, at resultater baseret på et så lille datagrundlag påvirker den kliniske merværdi.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

I henhold til fagudvalgets konklusioner af den kliniske merværdi for hvert af de kliniske spørgsmål vurderer fagudvalget, at certolizumab pegol til moderat til svær plaque psoriasis giver:

- Til den generelle population: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer.
- Til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide: **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin kan ikke vurderes.

- Til ammende kvinder: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab. Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget finder desuden ikke, at forhold angående muligheden for behandlingspause, dosisreduktion og behandlingsintervalforlængelse, forhold mellem initial- og vedligeholdelsesdosis eller fertilitetsrisiko ved behandling af mænd med certolizumab pegol påvirker den kliniske merværdi (negativt såvel som positivt).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at certolizumab pegol til moderat til svær plaque psoriasis giver:

- Til den generelle population: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav.
Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af certolizumab pegol for patienter med tidligere behandlingssvigt på en 1. linje TNF α -hæmmer.
- Til gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide: **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er meget lav. Den kliniske merværdi sammenlignet med ciclosporin kan ikke vurderes.
- Til ammende kvinder: **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab og infliximab. Evidensens kvalitet er meget lav.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [7]. Medicinerådet har ikke udarbejdet en terapivejledning på området.

Den eksisterende RADS behandlingsvejledning er baseret på en netværksmetaanalyse, som ikke inkluderer certolizumab pegol. Indtil en fornyet metaanalyse er udarbejdet, må certolizumab pegol på baggrund af det spinkle datagrundlag i forhold til komparatoren adalimumab anses for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab (jf. RADS' behandlingsvejledning), samt brodalumab og guselkumab (jf. Medicinerådets anbefaling den 15. marts 2018), som aktuelt alle anbefales som 1. linjebehandlinger til psoriasis uden ledgener begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil.

For patienter med psoriasis for hvem ledpåvirkning er det dominerende symptom, behandles efter RADS' reumatologisk behandlingsvejledning for psoriasis arthritis [41].

Patienter med psoriasis og ledgener (hvor psoriasis er det dominerende symptom) er ikke medtaget i denne vurdering, men da certolizumab pegol anbefales som 1. linjebehandling både til psoriasis uden ledgener samt som 1. linjebehandling til psoriasis arthritis [41] kan certolizumab pegol også anvendes som 1. valg behandling til psoriasis med ledgener.

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 immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2016. 2016;
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 Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
9. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015.
10. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018;(3):728–34.
11. Bobotsis R, Gulliver W, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464–72.
12. Harder E, Andersen A-MN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No Increased Risk of Fetal Death or Prolonged Time to Pregnancy in Women with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1747–9.
13. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2.generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7965/anbefaling-brodalumab-psoriasis-10.pdf>
15. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7967/anbefaling-guselkumab-psoriasis-10.pdf>
16. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion (post authorisation) Cimzia certolizumab pegol.
17. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Cimzia certolizumab pegol. Senest opdateret 26. april. 2018.
18. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):302–314.e6.
19. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węgłowska J, Piguët V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind,

- etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):266–276.e5.
20. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558–66.
 21. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010;37(4):299–310.
 22. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136–44.
 23. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106–15.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228–33.
 27. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2014;11(3).
 28. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018;
 29. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):414–7.
 30. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, Van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1890–6.
 31. Hale T, Rowe H. Medications and Mother’s Milk. Springer Publ Co. 2017;17.
 32. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Humira adalimumab. Last updated October 5, 2017. 2017.
 33. EMA (European Medicines Agency). Summary of Product Characteristics, Humira adalimumab. Senest opdateret 21. august. 2018.
 34. EMA (European Medicines Agency). European Assessment Report (EPAR), Summary of Product Characteristics, Cimzia certolizumab pegol. Senest opdateret 20. september. 2018.
 35. Lægemedelstyrelsen. Ciqorin produktresumé. 2017.
 36. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun produktresumé. 2017.

37. EMA (European Medicines Agency). Summary of Product Characteristics, Remicade infliximab. Senest opdateret 7. juni. 2018.
38. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab ζ certolizumab pegol: Results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180–90.
39. Weinblatt ME, Bingham CO, Burmester G-R, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. A Phase 3 Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol after 1 Year of Therapy in Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1937–48.
40. Clowse MEB, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2270–8.
41. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for biologisk og syntetisk targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA). 2016.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

| | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Formand</i> | <i>Indstillet af</i> |
| Lars Erik Bryld, formand Overlæge, ph.d. | Lægevidenskabelige Selskaber og Region Sjælland |
| <i>Medlemmer</i> | <i>Udpeget af</i> |
| <i>Dermatologi ikke repræsenteret</i> | Region Nordjylland |
| Lars Iversen Professor | Region Midtjylland |
| Sumangali Chandra Prasad Speciallæge | Region Syddanmark |
| Lone Skov Professor, overlæge, dr.med. | Region Hovedstaden |
| Maija Bruun Hastrup Speciallæge | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Thomas Loof Hedegård Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Eli Glückstadt Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |
| Andreas H.M. Jensen Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |

Medicinrådets sekretariat

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk</p> |
| <p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Jan Odgaard-Jensen og Diana Odrobináková (biostatistikere) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)</p> |

13 Bilag 2: Cochrane Risk of Bias

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

CIMPASI-1 og 2

Risiko for bias for studie: CIMPASI-1 ([NCT02326298](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02326298)) / CIMPASI-2 ([NCT02326272](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02326272)) [18].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|----------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Up to week 16: Patients were randomly assigned in a 2:2:1 ratio to subcutaneous treatment with certolizumab pegol 400mg every two weeks, certolizumab pegol 200mg every two weeks, or placebo every two weeks, until week 16, respectively. |
| | High | Weeks 16-48: After week 16, randomization was not maintained. CZP-treated PASI 50 responders continued their treatments to week 48, as well as placebo-treated PASI 75 responders. PASI 50 placebo-treated responders that were not PASI 75 responders received CZP 200 mg every 2 weeks, and PASI 50 nonresponders entered an open-label escape arm CZP 400 mg every two weeks. PASI 50 nonresponders at weeks 32, 40 or 48 were withdrawn from the study. |
| | Moderate | Overall: Due to the high risk of bias in the maintenance period (weeks 16-48) overall risk of bias is assessed as moderate. |
| Allocation concealment | Low | Up to week 16: An interactive voice web response system at the baseline visit was used for assignment of patients. |
| | High | Weeks 16-48: One arm became open-label. |
| | Moderate | Overall: A randomization schedule was produced by an independent biostatistician, however due to PASI 50 and PASI 75 non-response scheme |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | and consequent partial open-label study after week 16, overall bias assessed is as moderate. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: Patients and personnel were blinded by matching placebos. |
| | High | Week 48: Patients and personnel were blinded by matching placebos only if they were not PASI 50 nonresponders. |
| | Moderate | Overall: Due to the nature of blinding in the second period of treatment, the risk of performance bias in patient-reported outcomes is assessed as moderate. |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Week 16: Patients and personnel were blinded by matching placebos. |
| | High | Week 48: Patients and personnel were blinded by matching placebos only if they were not PASI 50 nonresponders. |
| | Moderate | Overall: Due to the nature of blinding in the second period of treatment, the risk of performance bias in objective outcomes is assessed as moderate. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: Nothing suggests that the blinding was unveiled during the study. |
| | High | Week 48: Due to the unblinded subgroup in the study (PASI 50 nonresponders), the risk of bias is assessed as high. |
| | Moderate | Overall: As the risk of bias is low in week 16 and high in week 48, the overall risk of bias due to blinding of outcome assessment is judged as moderate. |
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Week 16: Nothing suggests that the blinding was unveiled during the study. |
| | High | Week 48: Due to the unblinded subgroup in the study (PASI 50 nonresponders), the risk of bias is assessed as high. |
| | Moderate | Overall: As the risk of bias is low in week 16 and high in week 48, the overall risk of bias due to blinding of outcome assessment is judged as moderate. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Unclear | <p>Efficacy analyses during week 16 were based on the randomization at baseline, while efficacy analyses in week 48 were based on the treatment groups assigned at week 16. The safety set of week 16 consisted of all patients that received at least one dose of study medication, while the safety set of week 48 consisted of patients treated with certolizumab pegol (patients who received at least one dose).</p> <p>The PASI 50 nonresponders were considered as nonresponders for all subsequent time points. All other missing data in the maintenance period (weeks 16-48) were handled via the Markov chain Monte Carlo method for multiple imputation (e.g. the last observation of DLQI carried forward was used to account for imputation of missing DLQI data). Participants who did not achieve a PASI 50 response at week 16 had their week-16 DLQI value carried forward to all subsequent time points.</p> |
| Reporting bias: selective reporting outcome data. | Low | Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov. |

| | | |
|---------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Other bias | Low | During the study, PASI 90 responder rate at week 16 was added as a secondary endpoint via protocol amendment. However, the risk of other bias is still considered low. |
| Overall bias | Moderate | Overall risk of bias judged as moderate, due to the non-maintained randomization and subsequent issues with unblinding of some patients. |

CIMPACT

Risiko for bias for studie: CIMPACT ([NCT02346240](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02346240)) [19].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Up to week 16: During the initial period, patients were randomized 3:3:1:3 to CZP 400 mg every 2 weeks or CZP 200 mg every 2 weeks for 16 weeks, placebo every 2 weeks for 16 weeks, or etanercept 50 mg twice weekly for 12 weeks. |
| | High | Weeks 16-48: At week 16, patients in the CZP-treatment groups achieving a PASI 75 were rerandomized (2:2:1): from CZP 400 mg every 2 weeks to CZP 400 mg every 2 weeks, CZP 200 mg every 2 weeks, or placebo; and from CZP 200 mg every 2 weeks to CZP 400 mg every 4 weeks, CZP 200 mg every 2 weeks, or placebo for the 32-week maintenance period. Placebo-treated PASI 75 responders continued placebo for the maintenance period, and etanercept-treated PASI 75 responders, after a 4-week washout, were rerandomized (2:1) to CZP 200 mg every 2 weeks (after 400 mg loading doses at weeks 16, 18, and 20) or placebo. PASI 75 nonresponders at week 16 entered an escape arm and received treatment with CZP 400 mg every 2 weeks. Patients who were rerandomized and were PASI 50 nonresponders entered open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Due to the high risk of bias after the rerandomization (partially open-label and treatment according to efficacy results in week 16), the overall risk of bias is assessed as moderate. |
| Allocation concealment | Low | Up to week 16: Study drug kits were distributed based on the subject's interactive voice web response system-assigned randomization number; the randomization schedule was produced by an independent biostatistician. |
| | High | Weeks 16-48: Placebo-treated and etanercept-treated PASI 75 responders were allocated according to efficacy, PASI 50 nonresponders entered an open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Due to the high risk of bias after the rerandomization (partially open label and treatment according to efficacy at week 16), the overall risk of bias is assessed as moderate. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: Administration of CZP and placebo subcutaneously, etanercept treatment was administered subcutaneously by unblinded study staff or self-administered off-site by the patient. |
| | High | Week 48: PASI 50 nonresponders entered an open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Patient-reported outcomes were assessed as having moderate performance bias due to the open-label phase for PASI 50 nonresponders. |
| Objective outcomes: Adverse events, | Low | Week 16: Administration of CZP and placebo treatments was done subcutaneously, etanercept treatment was administered subcutaneously by unblinded study staff or self-administered off-site by the patient. |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Withdrawal irrespective of reason | High | Week 48: PASI 50 nonresponders entered an open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Objective outcomes were assessed as moderate performance bias due to the open-label phase for PASI 50 nonresponders. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: To maintain the single-blind for etanercept, the assessor of efficacy assessments was blinded and not involved in other study procedures. |
| | High | Week 48: High due to open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Due to the open-label safety extension, the overall risk of bias in patient-reported outcomes is moderate. |
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Week 16: To maintain the single-blind for etanercept, the assessor of efficacy assessments was blinded and not involved in any other study procedures. |
| | High | Week 48: High due to open-label safety extension. |
| | Moderate | Overall: Due to the open-label safety extension, the overall risk of bias in objective outcomes is moderate. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | High | <p>Efficacy results are reported for patients in randomized and rerandomized treatment groups. Safety results are reported for all patients, including those in the escape arm.</p> <p>Analyses were based on the randomized set (all randomized patients), maintenance set (all patients who completed week 16 and had at least 1 efficacy assessment during the maintenance period), and safety set (all patients who received at least 1 dose of study medication).</p> <p>Imputation of missing data was performed using the Markov chain Monte Carlo method for multiple imputation during the initial period and nonresponder imputation during the maintenance period. Because imputation was split before/after week 16, during the initial period and the maintenance period, attrition bias is judged as high.</p> |
| Reporting bias: selective reporting outcome data. | Low | Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov. |
| Other bias | Low | During the study, PASI 90 responder rate at week 16 was added as a secondary endpoint via protocol amendment. However, the risk of other bias is still considered low. |
| Overall bias | Moderate to High | Overall risk of bias was judged as moderate due to the non-maintained randomization and subsequent issues with unblinding a group of patients. However, risk of bias is judged as high for week 48 efficacy data, due to imputation issues for nonresponders. |

CHAMPION

Risiko for bias for studie: CHAMPION 1 [20].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Patients were randomized in a 2:2:1 ratio to receive one of three treatments: adalimumab, methotrexate or placebo for 16 weeks. |
| Allocation concealment | Low | Randomization was completed through a central computer-generated scheme stratified by centre, with block sizes of four. Patient numbers were centrally assigned by an interactive voice-response system in consecutive order. Patients, investigators, and study site personnel were unaware of treatment assignments. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Moderate | Adalimumab or matching placebo for subcutaneous injection was provided as sterile preservative-free solution in prefilled syringes. Methotrexate and placebo tablets were administered as capsules at a single weekly dose. The dosage increase of the oral medicines was permitted, but it was determined by blinded safety assessors. Risk of bias is judged as moderate due to the differing drug administration and possibility of unequal doses of the oral medicines. |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Moderate | Ibid. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | A qualified investigator from each site performed clinical efficacy assessments at each study visit. The investigators remained blinded to all clinical laboratory results and safety data except in the case of a medical emergency. |
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Low | 271 patients underwent randomization. Fifteen patients (5.5%) discontinued the study, including four (3.7%) in the adalimumab group, six (5.5%) in the methotrexate group and five (9.4%) in the placebo group. Treatment groups were well-balanced with respect to baseline demographics, clinical characteristics and disease severity. |
| 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 | Moderate | Overall risk of bias judged moderate due to differing ways of drug administration. |

Risiko for bias: Asahina et al. [21].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Up to week 16: Patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to one of four treatment regimens: adalimumab 40 mg eow, adalimumab 40 mg eow starting at week 2 with loading dose of adalimumab 80 mg at week 0, adalimumab 80 mg eow, or placebo eow. |
| | High | Weeks 16-52: The randomization was not maintained: at week 16 PASI50 nonresponders were offered the option of rescue treatment with three classes of topical steroids ("strong", "medium", or "weak") or a vitamin D ₃ formulation. After week 24 all participants were eligible for a 28-weeks long open-label extension phase. |
| | Moderate | Overall: Due to the open-label and non-maintained randomization after week 16 the risk of bias is assessed as moderate. |
| Allocation concealment | Unclear | Details of allocation concealment are not disclosed in the study. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: Adalimumab 40 mg/0.8 mL and placebo 0.8 mL were supplied in two-vial cartons (adalimumab + adalimumab, adalimumab + placebo, or placebo + placebo) to maintain the blind. |
| | High | Week 24: Some patients knew which treatment they were given. |
| | Moderate | Overall: The risk of bias is assessed as moderate due to the disclosed treatment details and non-maintained randomization after week 16. |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Week 16: Adalimumab 40 mg/0.8 mL and placebo 0.8 mL were supplied in two-vial cartons (adalimumab + adalimumab, adalimumab + placebo, or placebo + placebo) to maintain the blind. |
| | Moderate | Week 24: Some patients knew which treatment they were given. |
| | Moderate | Overall: The risk of bias is assessed as moderate due to the disclosed treatment details and non-maintained randomization after week 16. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Week 16: Nothing suggest blinding was unveiled during study the first 16 weeks. |
| | High | Week 24: Some of the participants knew which treatment they were given; the others knew that they were improving more than PASI 50, which could affect the subjective outcomes. |
| | Moderate | Overall: Moderate risk of bias due to the study design. |
| Objective outcomes Adverse events, | Low | Week 16: Nothing suggest blinding was unveiled during study the first 16 weeks. |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Withdrawal irrespective of reason | Moderate | Week 24: Some of the participants knew which treatment they were given; the others knew that they were improving more than PASI 50, which could affect also the objective outcomes. |
| | Moderate | Overall: Moderate risk of bias due to the study design. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Low | 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 study treatment drug. Fifteen patients of 169 randomized (9%) discontinued due to AEs. Ten adalimumab-treated patients experienced 14 events that led to study discontinuation. Five placebo-treated patients discontinued the study after experiencing AEs. |
| 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 | Moderate | Overall risk of bias judged moderate due to study design. |

X-PLORE

Risiko for bias for studie: X-PLORE ([NCT01483599](#)) [22].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Patients were randomly assigned to receive subcutaneously administered placebo, one of five guselkumab regimens, or adalimumab. At week 16, patients in the placebo group crossed over to receive a guselkumab regimen, which, however, did not break the random sequence generation, as this was not outcome-based. |
| Allocation concealment | Moderate | Regimens varied in frequency, and no placebo treatment accounted for that. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Moderate | Adalimumab was not administered in a blinded, placebo-controlled manner. |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Moderate | Ibid. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | To ensure objectivity, all efficacy assessments were performed by an evaluator at each study site who was unaware of the study-group assignments. |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Moderate | <p>All randomized patients that received at least one dose of study drug were included in the safety analyses. Efficacy was analysed according to treatment group.</p> <p>Patients, which discontinued the drug due to lack of efficacy or due to adverse events, or patients that used a therapy after baseline that was prohibited in the protocol because it could improve psoriasis, were considered in the analysis of binary endpoints as not having had a response and were assigned a score of zero in the analysis of continuous end points (e.g., change in DLQI score) from that point onward. Patients with missing PGA or PASI scores at week 16 were categorized as not having had a response.</p> <p>The study agent was discontinued in 15 % of the patients in the guselkumab groups and in 26 % of the patients in the adalimumab group. One patient in the 200 mg guselkumab group underwent randomization but was not treated and therefore was not included in the safety analysis.</p> <p>Due to relatively high discontinuation rates, risk of bias is considered moderate.</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 | Moderate | Overall risk of bias judged moderate due to the varied frequencies in the treatments and relatively high dropout rate. |

REVEAL

Studie: REVEAL ([NCT00237887](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00237887)) [23].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|----------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Up to week 16 (Period A): Patients were randomized 2:1 to receive subcutaneous injections of an adalimumab or placebo regimen, respectively. |
| | High | Weeks 17-52 (Periods B and C): Patients were assigned treatment on basis of the results from Period A (PASI 75 respons). This could have introduced high bias to the randomization process. |
| | Moderate | Overall: Overall risk of bias for this domain is judged moderate, due to high risk in periods B and C. |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allocation concealment | Low | Randomization schedules were generated by one of the data management departments before study start. Patients were stratified by center via an interactive voice response system. The treatment code for periods A and C remained blinded until the end of the study. The period B was open-label, with all participants receiving the same treatment. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Adalimumab- and placebo-filled syringes were identically labeled and packaged and self-administered by patients. |
| 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 | The primary efficacy analyses were conducted on the intention-to-treat (ITT) population. Safety analyses included all patients who received at least one study drug injection. 10.8 % of the patients with placebo treatment discontinued the study in the Period A, while only 3.8 % patients from the adalimumab arm discontinued in the Period A. There was an extreme discontinuation rate from Period A to Period B (only 6.5 % patients from the placebo arm and 71.25 % patients from the adalimumab arm continued to Period B), which could have introduced high risk of attrition bias. However, one of the two primary endpoints (PASI 75) is measured in week 16, which potentially did not have to be affected by the extreme dropout rate. Patients with missing scores were considered nonresponders, which could also have introduced bias to the results. |
| 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 | Moderate | Overall risk of bias is judged moderate since the randomization was not maintained in Period B and C. The high dropout rate could also have biased the results. |

VOYAGE 1

Risiko for bias for studie: VOYAGE 1 ([NCT02207231](#)) [24].

| 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 (nonresponder 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. |

VOYAGE 2

Risiko for bias for studie: VOYAGE 2 [NCT02207244](#) [25].

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selection bias | | |
| Random sequence generation | Low | Patients were randomized 2:1:1 to guselkumab; placebo followed by guselkumab; or adalimumab. At week 28, guselkumab-treated patients achieving PASI 90 (responders) were rerandomized in a 1:1 ratio to guselkumab or placebo. Patients were randomized using a permuted block method at baseline. |
| Allocation concealment | Low | Central randomization occurred using an interactive web-based response system. |
| Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | To maintain the blind, both guselkumab and adalimumab placebos were administered as necessary. Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) (ClinicalTrials.gov). |
| Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes. | | |
| Patient-reported outcomes: PASI, DLQI | Low | Adequate blinding. Nothing suggests that masking/blinding was unveiled during the study. |
| Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason | Low | Ibid. |
| Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes. | Unclear | All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. Safety analyses included all patients receiving at least 1 study agent administration (\geq 1 dose of guselkumab). Patients who discontinued treatment due to lack of efficacy or an adverse event [AE] of worsening of psoriasis, or started a protocol-prohibited medication/therapy to improve psoriasis were considered treatment failures. Patients meeting treatment failure criteria before week 16 and patients not returning for week-16 evaluation were considered nonresponders for the week-16 primary end point. Statistical handling of missing data/nonresponders is not clarified. |

| | | |
|---------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>When assessing DLQI response, the percentage of participants who achieved a DLQI score = 0 or 1 was analyzed for patients with baseline DLQI > 1 only (n = 491 for guselkumab; n = 246 at week 16), as specified in the study protocol (Clinical Trials.gov).</p> <p>We consider this to be a deviation from good clinical practice, however, as only a few patients were excluded from these analyses (0.8-1 %), we do not consider this to have substantially affected the results.</p> |
| Reporting bias: selective reporting outcome data. | 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. |

Application for the assessment of clinically added value of Certolizumab pegol for psoriasis

Contents

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Basic information..... | 4 |
| 2 | Abbreviations..... | 5 |
| 3 | Summary..... | 6 |
| 4 | Literature search..... | 7 |
| 4.1 | Relevant studies | 11 |
| 4.2 | Main characteristics of included studies | 14 |
| 5 | Clinical questions | 18 |
| 5.1 | Hvad er den kliniske merværdi af Certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 18 |
| 5.1.1 | Presentation of relevant studies | 18 |
| 5.1.2 | Results per study | 19 |
| 5.1.3 | Comparative analyses..... | 21 |
| 5.2 | Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 27 |
| 5.2.1 | Presentation of relevant studies | 27 |
| 5.2.2 | Results per study | 28 |
| 5.2.3 | Comparative analyses..... | 31 |

| | | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.3 | Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 34 |
| 5.3.1 | Presentation of relevant studies | 34 |
| 5.3.2 | Results per study | 34 |
| 5.3.3 | Comparative analyses..... | 35 |
| 5.4 | Andre overvejelser | 35 |
| 6 | References | 39 |
| 7 | Appendices | 42 |
| 7.1 | Literature search..... | 42 |
| 7.2 | Prism flow diagram..... | 44 |
| 7.3 | Main characteristics of included studies | 50 |
| 7.4 | Results per study | 81 |
| 7.5 | Results per PICO | 98 |
| 7.6 | Statistical methodology | 105 |
| 7.7 | Network meta analysis – confidential | 106 |

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

| | |
|------------------------|-------------------------------------------|
| Name | Asbjørn Lydert Hansen |
| Title | Access Lead Denmark |
| Area of responsibility | Market Access (Pricing and Reimbursement) |
| Phone | +45 2560 0303 |
| E-mail | asbjornlydert.hansen@ucb.com |

Table 2 Overview of the pharmaceutical

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proprietary name | Cimzia |
| Generic name | Certolizumab pegol |
| Marketing authorization holder in Denmark | UCB |
| ATC code | L04AB05 |
| Pharmacotherapeutic group | Immunsuppressivt virkende middel |
| Active substance(s) | Hver sprøjte / pen / kassette til dosisdispenser indeholder 200 mg Certolizumab pegol. |
| Pharmaceutical form(s) | Injektionsvæske, opløsning (til subkutan injektion) |
| Mechanism of action | Antigenbindende fragment (Fab fragment) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof rettet mod TNF α |
| Dosage regimen | Subkutan injektion a 400 mg i uge 0, 2 og 4 og herefter 200 mg hver anden uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver anden uge. |
| Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA) | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. |
| Other approved therapeutic indications | Cimzia har følgende andre indikationer: Reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis og psoriasisarthritis |
| Will dispensing be restricted to hospitals? | Ja, højst sandsynligt |
| Combination therapy and/or co-medication | Cimzia er godkendt som monoterapi til psoriasis |
| Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations | Injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte 200 mg, 2 stk. i pakning Injektionsvæske, opløsning i pen 200 mg, 2 stk. i pakning Injektionsvæske, opløsning i kassette t. dos. disp. 200 mg, 2 stk. i pakning |
| Orphan drug designation | Nej |

2 Abbreviations

| | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA | Adalimumab |
| ADID | <i>Average daily infant dose</i> |
| ASA | <i>Aminosalicylate</i> |
| axSpA | Axial spondyloarthritis |
| BIW | <i>twice weekly, to gange ugentligt</i> |
| BLQ | <i>Below limit of quantification</i> |
| BSA | <i>Body Surface Area</i> |
| CI | <i>Confidence interval</i> |
| CMH | Cochrane–Mantel–Haenszel |
| CZP | Certolizumab pegol |
| DLQI | <i>Dermatology Life Quality Index</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| eow | <i>every other week, hver anden uge</i> |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ETN | Etanercept |
| IFX | Infliximab |
| IL17 | Interleukin 17 |
| LLOQ | <i>Lower limit of quantification</i> |
| MCMC | <i>Markov chain Monte Carlo</i> |
| PASI | <i>Psoriasis Area Severity Index</i> |
| PEG | Polyethylenglycol |
| PICO | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål) |
| Q2W | <i>Every other week, hver anden uge</i> |
| Q4W | <i>Every fourth week, hver fjerde uge</i> |
| RA | Reumatoid artrit |
| RID | <i>Relativ Infant Dosis, relativ vægtjusteret dosis</i> |
| SAE | <i>Serious Adverse Event, alvorlig uønsket hændelse</i> |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor, tumornekrosefaktor</i> |
| TB | <i>Tuberculosis</i> |

3 Summary

The present application forms the basis of the evaluation of the clinically added value of Cimzia (Certolizumab pegol, CZP) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults, who are candidates for systemic treatment. In addition, it forms the basis of the evaluation of the clinically added value of Cimzia for the treatment of women with moderate to severe plaque psoriasis, who plan to start a family.

CZP has a high affinity to both membrane-associated and soluble TNF and, therefore, selectively neutralizes TNF and the downstream pro-inflammatory cytokines and disease processes involved in many chronic inflammatory diseases including psoriasis.

The structure of CZP is unique in that it consists of a recombinant, humanized antibody Fab' against TNF α , conjugated to PEG. PEGylation extends the half-life of CZP to approximately 14 days, increases bioavailability and enables prolonged circulation time in the blood. Unlike all other anti-TNFs, CZP does not contain an Fc region, which is normally present in a complete antibody. Therefore, CZP does not bind to the FcRn receptor which is transporting antibodies across the placenta.

Marketing authorization for the use of Cimzia for the treatment of psoriasis was granted by European Medicines Agency by June 8, 2018 in addition to the already existing indications in RA, AxSpA and PsA.

The full application consists of two parts: the present application and a separate health economic analysis. When combined, these documents analyze the clinical and economical aspects of Cimzia as compared to the comparator Humira (Adalimumab, ADA).

In the clinical part of the analysis, the efficacy and safety of CZP is documented in terms of several outcomes defined by the Danish Medicines Councils special committee on psoriasis. According to the analyses and comparisons made, the efficacy and safety of CZP is comparable to other 1. line biological treatments for psoriasis, including ADA. Since no head-to-head studies are available for CZP and ADA in psoriasis, comparisons are based on meta analyses, indirect comparisons and narrative descriptions.

All analyses show that CZP has at least as good clinical response (PASI 75, PASI 90 and DLQI) and safety (SAE) as ADA. The indirect comparison with ADA could only be made for 16 weeks which was the placebo-controlled period. At this time point, no clinically relevant differences between CZP and ADA could be demonstrated. CZP also shows good sustained clinical response (PASI 75, PASI 90 and DLQI) for 48 weeks which appears from the narrative descriptions.

CZP is approved for use in pregnant women, if clinically needed, and in lactating women. The unique data available for CZP in these subpopulations and the lack of clinical data for the comparator are likewise demonstrated in the present application.

In accordance to the guidelines provided by the Danish Medicines Council, the application is kept as short and precise as possible, while details on included studies and outcomes are provided in tables in the appendices listed in the end of the document.

With this full application, including also the health economic analysis, UCB hope that CZP will become available to Danish psoriasis patients, including women planning to become pregnant and breastfeeding women.

4 Literature search

Litteratursøgning for Klinisk Spørgsmål 1

Litteratursøgningerne blev udført i databaserne MEDLINE og CENTRAL i henhold til søgestrategien beskrevet i protokollen. Søgningerne blev udført i august 2018. Der blev ikke benyttet tidsbegrænsning i søgningen. Derudover er produktresumer for Cimzia og Humira konsulteret [1,2].

| | | | | | | |
|---|---|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|--------|
| - | + | #1 | Certolizumab pegol or Cimzia or CDP870 or CDP 870 | S | MeSH | 414 |
| - | + | #2 | MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees | | MeSH | 119 |
| - | + | #3 | adalimumab or humira or D2E7 antibody | | | 2029 |
| - | + | #4 | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees | | MeSH | 520 |
| - | + | #5 | (clinical trial):pt | S | | 318880 |
| - | + | #6 | (Conference abstract):pt | S | | 120238 |
| - | + | #7 | NCT:au | | | 124518 |
| - | + | #8 | PubMed:an | | | 561166 |
| - | + | #9 | psoriasis | | | 5626 |
| - | + | #10 | MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees | | MeSH | 2781 |
| - | + | #11 | (#1 or #2 or #3 or #4) and (#10 or #9) not (#6 or #7 or #8) | | | 151 |
| - | + | #12 | Manually type a search term here or click on the S (Search Wizard) or MeSH button to compose one | S | MeSH | N/A |

Figur 1. Søgestrategien i CENTRAL

I alt resulterede CENTRAL søgningen i 151 hits. Efter udelukkelse af Cochrane reviews og Cochrane protocols, var der 121 hits tilbage.

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|--------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|
| #7 | Add | Search (((#1 OR #2)) AND #4) AND (#5 OR #6)) NOT #3 Sort by: Title | 188 | 05:14:14 |
| #6 | Add | Search ((((((Adalimumab[Title/Abstract]) OR Humira[Title/Abstract]) OR D2E7 antibody[Title/Abstract]) OR Adalimumab[MeSH Terms]) OR Humira[MeSH Terms]) OR D2E7 antibody[MeSH Terms]) | 6895 | 05:08:57 |
| #5 | Add | Search (((((((Certolizumab pegol[Title/Abstract]) OR Cimzia[Title/Abstract]) OR CDP870[Title/Abstract]) OR CDP 870[Title/Abstract]) OR Certolizumab pegol[MeSH Terms]) OR Cimzia[MeSH Terms]) OR CDP870[MeSH Terms]) OR CDP 870[MeSH Terms]) | 851 | 05:07:35 |
| #4 | Add | Search ((psoriasis[Title/Abstract]) OR psoriasis[mh:noexp]) NOT psoriatic arthritis[Title] | 40939 | 05:05:21 |
| #3 | Add | Search ((((((Review[Publication Type]) OR Meta-analysis[Publication Type]) OR Editorial[Publication Type]) OR Letter[Publication Type]) OR Comment[Publication Type]) OR review[Title]) OR meta-analysis[Title] | 4220781 | 04:47:18 |
| #2 | Add | Search (((((((("Randomized Controlled Trial"[pt]) OR "Controlled Clinical Trial"[pt]) OR randomized[tiab]) OR randomised[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]) NOT "Animals"[mh]) NOT "Humans"[mh] | 131583 | 04:45:01 |
| #1 | Add | Search (((("clinical trial, phase iii"[Publication Type]) OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type]) OR "comparative study"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "multicenter study"[Publication Type] | 2334607 | 04:41:43 |

Figur 2. Søgestrategien i MEDLINE

I alt resulterede søgningen i MEDLINE i 188 resultater. Søgningerne i CENTRAL og MEDLINE resulterede således i tilsammen 309 hits. Efter fjernelse af dobbeltgængere var antallet 278 hits. Udvalget af litteraturen er illustreret i Prismadiagrammet, appendix 7.2.

På baggrund af søgestrategierne og screening blev 16 artikler udvalgt til gennemlæsning. Efter gennemlæsning blev 6 artikler ekskluderet (en liste over disse fremgår af appendix 7.2) og 10 artikler blev udvalgt til inklusion i analyserne [3-12]. De 10 udvalgte artikler fremgår af Tabel 3.

SmPC'er for Cimzia og Humira er hentet fra EMAs website [1,2].

Litteratursøgning for Klinisk Spørgsmål 2

Litteratursøgningerne blev udført i databaserne MEDLINE og CENTRAL i henhold til søgestrategien beskrevet i protokollen. Søgningerne blev udført i juni og august 2018. Der blev ikke benyttet tidsbegrænsning i søgningen. Derudover er produktresumeer for Cimzia, Humira, Ciqorin og Sandimmun konsulteret [1,2,13,14].

| Filter | Search Term | Results |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1 | MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees | 2687 |
| #2 | cyclosporine | 5469 |
| #3 | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees | 518 |
| #4 | Adalimumab or Humira | 2140 |
| #5 | MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees | 118 |
| #6 | Certolizumab pegol or Cimzia | 420 |
| #7 | MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees | 6080 |
| #8 | pregnancy | 40506 |
| #9 | psoriasis or rheumatoid arthritis or crohn's or ulcerative colitis or inflammatory bowel disease or rheumatic diseases or atopic dermatitis | 29900 |
| #10 | (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and (#7 or #8) and #9 | 83 |

Figur 3. Søgestrategien i CENTRAL

I alt resulterede CENTRAL søgningen i 83 hits. Efter udelukkelse af Cochrane reviews, var der 12 hits tilbage. Det store antal hits skyldes, at søgningen også fangede undersøgelser, der havde listet *pregnancy* eller *pregnant women* som *Exclusion criteria*.

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|--------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|
| #7 | Add | Search (((((#1 OR #2 OR #3)) AND #4) AND #5) AND #6) NOT Review[Publication Type] | 30 | 07:16:27 |
| #6 | Add | Search (((("clinical trial"[Publication Type]) OR pharmacovigilance[Title/Abstract]) OR pharmacokinetic[Title/Abstract]) OR safety[Title/Abstract]) OR transfer placenta*[Title/Abstract] | 1236409 | 07:13:10 |
| #5 | Add | Search ((((((psoriasis[Title/Abstract]) OR atopic dermatitis[Title/Abstract]) OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR rheumatic diseases[Title/Abstract]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) OR ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR inflammatory bowel disease[Title/Abstract] | 232466 | 07:00:02 |
| #4 | Add | Search (pregnan*[Title/Abstract]) OR pregnancy[MeSH Terms] | 944569 | 06:58:01 |
| #3 | Add | Search (cyclosporine[Title/Abstract]) OR cyclosporine[MeSH Terms] | 49644 | 06:57:33 |
| #2 | Add | Search (((Adalimumab[Title/Abstract]) OR Humira[Title/Abstract]) OR Adalimumab[MeSH Terms]) OR Humira[MeSH Terms] | 6912 | 06:56:57 |
| #1 | Add | Search (((Certolizumab pegol[Title/Abstract]) OR Cimzia[Title/Abstract]) OR Certolizumab pegol[MeSH Terms]) OR Cimzia[MeSH Terms] | 837 | 06:56:08 |

Figur 4. Søgestrategien i MEDLINE

I alt resulterede søgningen i MEDLINE i 30 resultater. Søgningerne i CENTRAL og MEDLINE resulterede således i tilsammen 42 hits. Efter fjernelse af dobbeltgængere var antallet 39 hits. Udvalget af litteraturen er illustreret i Prismadiagrammet, appendix 7.2.

På baggrund af søgestrategierne blev 11 artikler udvalgt til screening. Syv af disse blev fravalgt på grund af studietype (case reports og kasuistikker) og uspecifikke data (data for TNF α -hæmmere som samlet gruppe). Liste over ekskluderede artikler fremgår af appendix 7.2. Tilbage var 4 relevante artikler [15-18]. Disse fremgår af Tabel 3.

SmPC'er for Cimzia og Humira er hentet fra EMAs website [1,2], mens produktresuméer for Ciqorin og Sandimmun (der begge indeholder ciclosporin og har indikationen svær psoriasis) er hentet fra Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [13,14].

Litteratursøgning for Klinisk Spørgsmål 3

Litteratursøgningerne blev udført i databaserne MEDLINE og CENTRAL i henhold til søgestrategien beskrevet i protokollen. Søgningerne blev udført i juni og august 2018. Der blev ikke benyttet tidsbegrænsning i søgningen. Derudover er SmPC'er for Cimzia, Humira og Remicade konsulteret [1,2,19].

Search Search Manager Medical Terms (MeSH) Browse

To search an exact word(s) use quotation marks, e.g. "hospital" finds hospital; hospital (no quotation marks) finds hospital and hospitals; pay finds paid, pays, paying, payed)

Add to top View fewer lines

| | | | |
|--------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| [-] Edit [+] | #1 | Certolizumab pegol or Cimzia | 420 |
| [-] [+] | #2 | MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees | 118 |
| [-] Edit [+] | #3 | Adalimumab or Humira | 2140 |
| [-] [+] | #4 | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees | 518 |
| [-] Edit [+] | #5 | Infliximab or Remicade | 2129 |
| [-] [+] | #6 | MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees | 625 |
| [-] Edit [+] | #7 | breastfeeding or breast-feeding or breast feeding or lactation | 7009 |
| [-] [+] | #8 | MeSH descriptor: [Breast Feeding] explode all trees | 1762 |
| [-] [+] | #9 | MeSH descriptor: [Lactation] explode all trees | 563 |
| [-] [+] | #10 | MeSH descriptor: [Milk, Human] explode all trees | 939 |
| [-] Edit [+] | #11 | psoriasis or crohn's disease or ulcerative colitis or inflammatory bowel disease or rheumatic diseases or rheumatoid arthritis | 26883 |
| [-] [+] | #12 | (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and (#7 or #8 or #9 or #10) and #11 | 28 |

Figur 5. Søgestrategien i CENTRAL

I alt resulterede CENTRAL søgningen i 28 hits. Efter udelukkelse af Cochrane reviews var der 1 hit tilbage. Det store antal hits skyldes at søgningen også fangede undersøgelser, der havde listet *lactation* eller *breastfeeding* som *Exclusion criteria*.

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|--------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|
| #9 | Add | Search (((((#1 OR #2 OR #6)) AND #5) AND #7) AND #8) NOT Review[Publication Type] | 11 | 07:53:45 |
| #8 | Add | Search (((("clinical trial"[Publication Type]) OR registry[Title/Abstract]) OR safety[Title/Abstract]) OR pharmacovigilance[Title/Abstract]) OR pharmacokinetic[Title/Abstract]) OR transfer[Title/Abstract] | 1680241 | 07:48:31 |
| #7 | Add | Search (((((((lactation[Title/Abstract]) OR breastfeeding[Title/Abstract]) OR breast-feeding[Title/Abstract]) OR breast feeding[Title/Abstract]) OR breastmilk[Title/Abstract]) OR breast-milk[Title/Abstract]) OR breast milk[Title/Abstract]) OR lactation[MeSH Terms]) OR breastfeeding[MeSH Terms] | 99372 | 07:45:44 |
| #6 | Add | Search (((((((Infliximab[Title/Abstract]) OR Remicade[Title/Abstract]) OR Inflectra[Title/Abstract]) OR Remsima[Title/Abstract]) OR Infliximab[MeSH Terms]) OR Remicade[MeSH Terms]) OR Inflectra[MeSH Terms]) OR Remsima[MeSH Terms] | 13096 | 07:43:31 |
| #5 | Add | Search ((((((psoriasis[Title/Abstract]) OR atopic dermatitis[Title/Abstract]) OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR rheumatic diseases[Title/Abstract]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) OR ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR inflammatory bowel disease[Title/Abstract] | 232466 | 07:00:02 |
| #2 | Add | Search (((Adalimumab[Title/Abstract]) OR Humira[Title/Abstract]) OR Adalimumab[MeSH Terms]) OR Humira[MeSH Terms] | 6912 | 06:56:57 |
| #1 | Add | Search (((Certolizumab pegol[Title/Abstract]) OR Cimzia[Title/Abstract]) OR Certolizumab pegol[MeSH Terms]) OR Cimzia[MeSH Terms] | 837 | 06:56:08 |

Figur 6. Søgestrategien i MEDLINE

I alt resulterede søgningen i MEDLINE i 11 hits. Søgningerne i CENTRAL og MEDLINE resulterede således i tilsammen 12 hits. Der var ingen dobbeltgængere. Udvælgelsen af litteraturen er illustreret i Prismadiagrammet, appendix 7.2

På baggrund af søgestrategierne blev 3 artikler udvalgt til fuldttekst screening. To af disse artikler viste sig ikke at have specifikke data for nogen af de listede effektmål, hvorfor de blev fravalgt. Se liste over ekskluderede artikler i appendix 7.2. Der blev således kun udvalgt en enkelt artikel [20]. Denne fremgår af Tabel 3.

SmPC'er for Cimzia, Humira og Remicade er hentet fra EMAs website [1,2,19].

4.1 Relevant studies

Table 3. Relevant studies included in the assessment

| Reference (title, author, journal, year) | Trial name | NCT number | Dates of study (start and expected completion date) | Relevant for clinical question <x> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|
| [3] <i>Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2)</i> Gottlieb AB et al. J Am Acad Dermatol, 2018 | CIMPASI-1 | NCT02326298 | March 2016 – October 2018 | 1 |
| | CIMPASI-2 | NCT02326272 | January 2015 – August 2018 | 1 |
| [4] <i>Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT)</i> Lebwohl M et al J Am Acad Dermatol, 2018 | CIMPACT | NCT02346240 | March 2016 – December 2018 | 1 |
| [5] <i>Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)</i> Saurat JH et al Br J Dermatol 2008 | CHAMPION | NCT00235820 | October 2005 – July 2008 | 1 |
| [6] <i>Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study</i> Asahina A et al J Dermatol 2010 | N/A | NCT00338754 | September 2005 – December 2006 | 1 |
| [7] <i>A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis</i> Gordon KB et al N Engl J Med 2015 | X-PLORE | NCT01483599 | November 2011 – August 2013 | 1 |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|------------------------------|---|
| [8] <i>Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial</i> Menter A et al J Am Acad Dermatol, 2008 | REVEAL | NCT00237887 | December 2004 – August 2007 | 1 |
| [9] <i>Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study</i> Cai L et al J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017 | N/A | NCT01646073 | August 2012 – December 2013 | 1 |
| [10] <i>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-controlled VOYAGE 1 trial</i> Blauvelt et al J Am Acad Dermatol, 2017 | VOYAGE 1 | NCT02207231 | November 2014 – July 2020 | 1 |
| [11] <i>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, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial</i> Reich K et al J Am Acad Dermatol, 2017 | VOYAGE 2 | NCT02207244 | November 2014 – July 2020 | 1 |
| [12] <i>Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study</i> Gordon KB et al J Am Acad Dermatol, 2006 | N/A | N/A | N/A | 1 |
| [15] <i>Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study</i> Mariette X et al Ann Rheum Dis 2018; 77:228–233 | CRIB | NCT02019602 | January 2014 – November 2016 | 2 |
| [16] <i>Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease</i> Mahadevan U et al Clin Gastroenterol Hepatol, 2013;11(3):286-92 | N/A | N/A | N/A | 2 |
| [17] <i>Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database</i> Clowse MEB et al Arthritis Rheumatol, 2018;70(9):1399-1407 | N/A | N/A | N/A | 2 |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|----------|
| <p><i>[18] Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis</i> Burmester GR et al Ann Rheum Dis. 2017;76(2):414-417</p> | <p>The Adalimumab Pregnancy Exposure Registry (APER)</p> | <p>N/A</p> | <p>N/A</p> | <p>2</p> |
| <p><i>[20] Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study</i> Clowse MEB et al Ann Rheum Dis. 2017;76:1890-1896</p> | <p>CRADLE</p> | <p>NCT02154425</p> | <p>September 2014 – January 2016</p> | <p>3</p> |

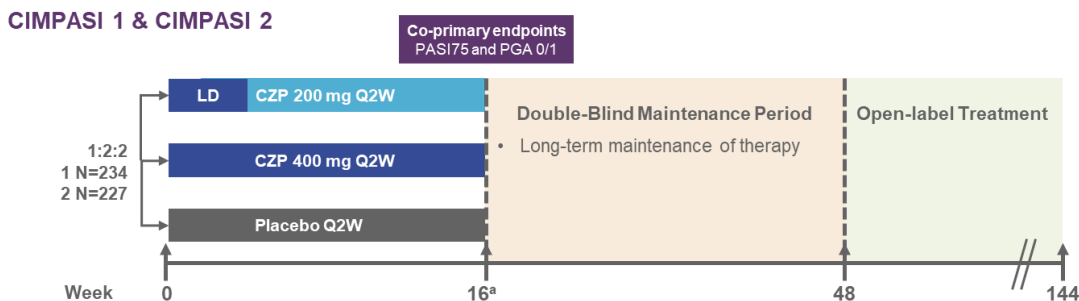
4.2 Main characteristics of included studies

De enkelte studier er beskrevet i tabellerne A2.1a-A2.3a, appendix 7.3.

Tre kliniske fase 3 studier (CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT) har undersøgt Certolizumab pegols (CZP) effekt og sikkerhed hos voksne, som havde haft moderat til svær plaque psoriasis (PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3) i mindst 6 måneder og var kandidater til systemisk behandling, fototerapi og/eller fotokemoterapi [3,4]. Studierne er præsenteret kort herunder.

CIMPASI-1 og CIMPASI-2

CIMPASI 1 og CIMPASI 2 er to randomiserede multicenter, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 3-studier [3]. Figur 7 viser studiedesign og primære effektmål for CIMPASI-1 og CIMPASI-2.

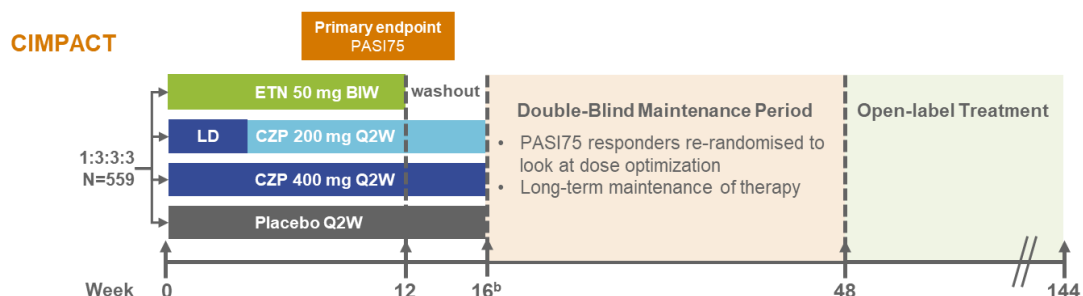


Figur 7. Studiedesign og primære effektmål for CIMPASI-1 og CIMPASI-2. ^aPatienter, som ikke opnåede PASI50 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm), ^bPatienter, som ikke opnåede PASI75 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm). LD: støddosis CZP 400 mg ved uge 0, 2 og 4. Q2W: hver anden uge; LD: loading dose. [3]

Det primære formål med CIMPASI-1 og CIMPASI-2 var at undersøge CZPs effekt ved to forskellige doser sammenlignet med placebo til behandling af moderat til svær plaque psoriasis. De sekundære formål var at undersøge de optimale doser af CZP til indledende behandling og vedligeholdelsesbehandling, at undersøge varigheden af den kliniske respons ved fortsat behandling, at undersøge CZPs sikkerhed og tolerabilitet samt at undersøge forbedring i patienternes livskvalitet [3]. Se Tabel A2.1a og A2.1b, appendix 7.3 for detaljer om CIMPASI-1 og CIMPASI-2.

CIMPACT

CIMPACT er et randomiseret, multinationalt, parallel-gruppe, placebo- og aktiv komparator-kontrolleret fase 3-studie [4]. Figur 8 viser studiedesign og primære effektmål for CIMPACT.



Figur 8. Studiedesign og primære effektmål for CIMPACT. ^bPatienter, som ikke opnåede PASI75 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm). LD: støddosis CZP 400 mg ved uge 0, 2, og 4; BIW: to gange om ugen; ETN: Etanercept; LD: loading dose; Q2W: hver anden uge [4].

Det primære formål med CIMPACT var at undersøge CZPs effekt ved to forskellige doser sammenlignet med placebo til behandling af moderat til svær plaque psoriasis. De sekundære formål var blandt andet at undersøge de optimale doser af CZP til indledende behandling og vedligeholdelsesbehandling, at undersøge varigheden af det kliniske respons ved fortsat behandling, og at undersøge CZPs sikkerhed og tolerabilitet [4]. Se Tabel A2.1c, appendix 7.3 for detaljer vedrørende CIMPACT.

CHAMPION

CHAMPION var et 16-ugers randomiseret kontrolleret komparativt studie, der sammenlignede effekt og sikkerhed ved behandling af psoriasispatienter med henholdsvis adalimumab (ADA), methotrexate (MTX) og placebo [5]. Se Tabel A2.1d, appendix 7.3 for detaljer vedrørende CHAMPION.

Asahina et al, 2010

Dette 24-ugers placebo-kontrollerede studie har evalueret effekten og sikkerheden ved ADA-behandling af japanske patienter med moderat til svær plaque psoriasis [6]. Se Tabel A2.1e, appendix 7.3 for detaljer vedrørende studiet.

X-PLORE

Dette 52-ugers dose-ranging, randomiserede placebo-kontrollerede dobbelt-blindede aktiv-komparator fase 2 studie har sammenlignet guselkumab og adalimumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis [7]. Se Tabel A2.1f, appendix 7.3 for detaljer vedrørende X-PLORE

REVEAL

REVEAL var et 52-ugers, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, multicenter studie, der belyste effekten og sikkerheden ved brug af ADA til behandling af psoriasis hos voksne patienter [8]. Se Tabel A2.1g, appendix 7.3 for detaljer vedrørende REVEAL

Cai et al, 2016

Dette randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbelt-blindede fase 3 studie har undersøgt effekten og sikkerheden for ADA blandt kinesiske patienter med plaque psoriasis [9]. Se Tabel A2.1h, appendix 7.3 for detaljer vedrørende studiet.

VOYAGE 1

VOYAGE 1 var et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo og aktiv komparator kontrolleret fase 3 studie, der sammenlignede effekten og sikkerheden forbundet med behandling af psoriasis patienter med henholdsvis guselkumab og adalimumab [10]. Se Tabel A2.1i, appendix 7.3 for detaljer vedrørende VOYAGE 1.

VOYAGE 2

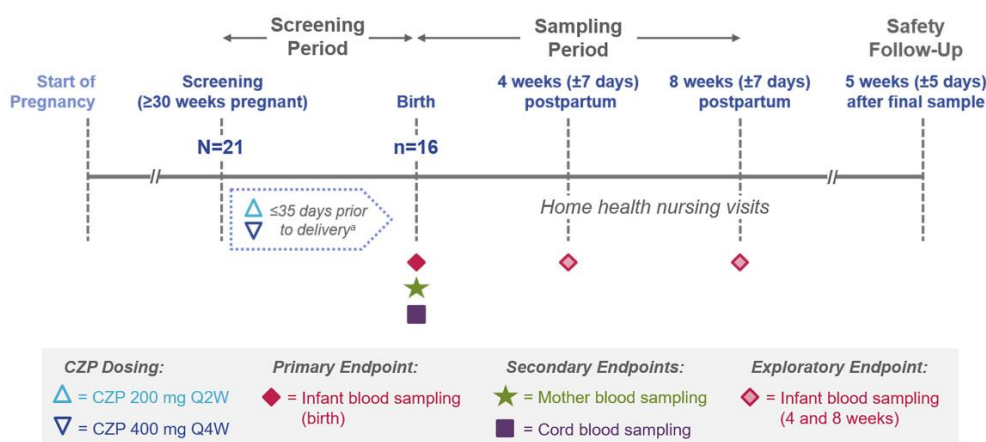
VOYAGE 2 var et dobbelt-blindet placebo og aktiv komparator kontrolleret fase 3 studie, der sammenlignede effekten og sikkerheden forbundet med behandling af psoriasis patienter med henholdsvis guselkumab og adalimumab [11]. Studiet belyste også *withdrawal* og *re-treatment*. Se Tabel A2.1j, appendix 7.3 for detaljer vedrørende VOYAGE 2.

Gordon et al, 2006

Dette dobbeltblindede og randomiserede kontrollerede multicenterstudie undersøgte effekten ved behandling med ADA blandt voksne patienter med psoriasis [12]. Se Tabel A2.1k, appendix 7.3 for detaljer vedrørende studiet.

CRIB

CRIB studiet er et postmarketing farmakokinetisk studie, der belyser hvorvidt CZP overføres via placenta fra mor til foster hos gravide kvinder, der er i behandling med CZP. De deltagende kvinder var >30 uger henne i deres graviditet ved studiets start, og de fleste fik CZP pga. reumatoid artrit (RA). Studiets primære effektmål var CZP-plasmakoncentration hos spædbørn [15]. Studiedesign fremgår af nedenstående Figur 9 og er nærmere beskrevet i Tabel A2.2a, appendix 7.3.



Figur 9. CRIB studiedesign. ^aSidste CZP dosis givet inden for 35 dage før fødslen. Q2W: hver anden uge; Q4W: hver fjerde uge. [15]

Mahadevan et al, 2013

Dette farmakokinetiske studie belyser overførslen af henholdsvis infliximab (IFX), ADA og CZP via placenta fra mor til foster hos gravide kvinder, der er i behandling med en af disse TNF α -hæmmere pga. inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's eller colitis ulcerosa). Data er kun medtaget for ADA og CZP. [16] Se Tabel A2.2b, appendix 7.3 for beskrivelse af studiet.

Clowse et al, 2018

Artiklen opsummerer data vedrørende graviditetsudfald og uønskede hændelser blandt kvinder, der har været i behandling med CZP under deres graviditet. De fleste kvinder inkluderet i opgørelsen fik CZP pga. reumatologiske sygdomme eller Crohn's. Data kommer fra *UCB Pharma safety database*. Kun data fra såkaldte 'prospektive' graviditeter er inkluderet i undersøgelsen [17].

Se Tabel A2.2c, appendix 7.3 for beskrivelse af studiet.

Burmester et al, 2017

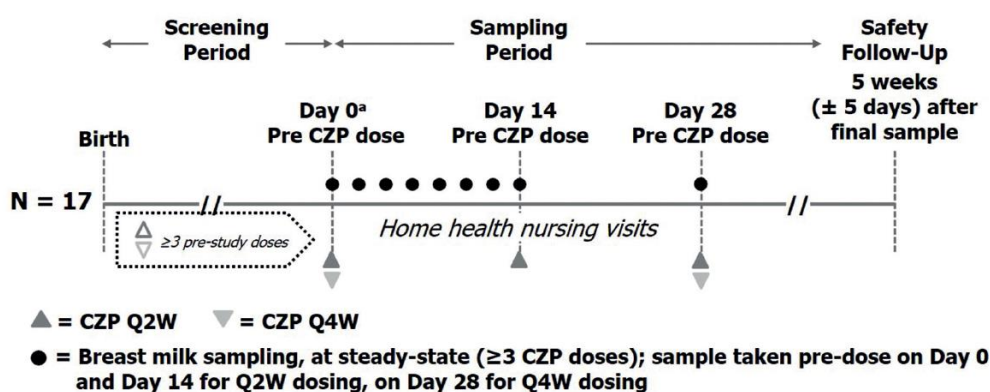
Artiklen præsenterer udvalgte sikkerhedsdata fra en række kliniske studier omhandlende ADA-behandling af patienter med RA. En mindre del vedrører data for graviditetsudfald hos kvinder, der er blevet behandlet med ADA under deres graviditet. Kun data vedrørende sidstnævnte er inkluderet her. [18]

Se Tabel A2.2d, appendix 7.3 for beskrivelse af studiet.

CRADLE

CRADLE studiet er et postmarketing farmakokinetisk studie, der viser at CZP ikke overføres via brystmælken fra mor til spædbarn hos kvinder, der er i behandling med CZP. De 17 deltagende kvinder, der blev indsamlet brystmælkeprøver fra, havde alle fået mindst tre doser CZP, enten som 200 mg Q2W eller 400 mg Q4W, inden prøverne blev indsamlet. De fleste fik CZP pga. RA eller Crohn's. Det primære effektmål var CZP-koncentrationer i brystmælk og beregning af den gennemsnitlige daglige spædbarnsdosis (*average daily infant dose, ADID*). [20]

Se studiedesign nedenfor (Figur 10) og Tabel A2.3a, appendix 7.3 for beskrivelse af studiet.



Figur 10. Studiedesign for CRADLE. ^aDag 0 i prøveindhentningsperioden var ≥ 6 uger efter fødslen og efter at patienten havde modtaget mindst 3 doser CZP. CZP, certolizumab pegol; Q2W, hver anden uge; Q4W, hver fjerde uge. [20]

5 Clinical questions

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

5.1.1 Presentation of relevant studies

Til besvarelse af Klinisk Spørgsmål 1 er ADA valgt som komparator. ADA bruges (blandt andre) som 1. linjebehandling til moderat til svær psoriasis, og er som CZP en TNF α -hæmmer. Der findes ikke head-to-head studier af CZP i forhold til ADA inden for psoriasis (der er imidlertid head-to-head undersøgelser mellem CZP og ADA for rheumatoid arthritis, Exxelerate study [21]), hvorfor de to stoffer sammenlignes ved brug af indirekte analyser og narrative beskrivelser. Til besvarelse af Klinisk Spørgsmål 1 benyttes derfor data fra flere forskellige større kliniske studier, der belyser effekt og sikkerhed for henholdsvis CZP og ADA.

De 10 studier, der er inkluderet i de endelige analyser, er som følger

- **CIMPASI-1 og CIMPASI-2 [3]**
Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2)
Studiet er relevant for alle effektmål
- **CIMPACT [4]**
Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT)
Studiet er relevant for alle effektmål
- **CHAMPION [5]**
Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75 og PASI90
- **Asahina et al, 2010 [6]**
Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75, PASI90, alvorlige utilsigtede hændelser og behandlingsophør
- **X-PLORE [7]**
A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75, PASI90, DLQI og alvorlige utilsigtede hændelser
- **REVEAL [8]**
Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75 og PASI90, alvorlige utilsigtede hændelser og behandlingsophør

- **Cai et al, 2016 [9]**
Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75, PASI90 og alvorlige utilsigtede hændelser
- **VOYAGE 1 [10]**
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-controlled VOYAGE 1 trial
Studiet er relevant for alle effektmål
- **VOYAGE 2 [11]**
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-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial
Studiet er relevant for alle effektmål
- **Gordon et al, 2006 [12]**
Clinical response to adalimumab treatments in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study
Studiet er relevant for følgende effektmål: PASI75, PASI90, alvorlige utilsigtede hændelser og behandlingsophør

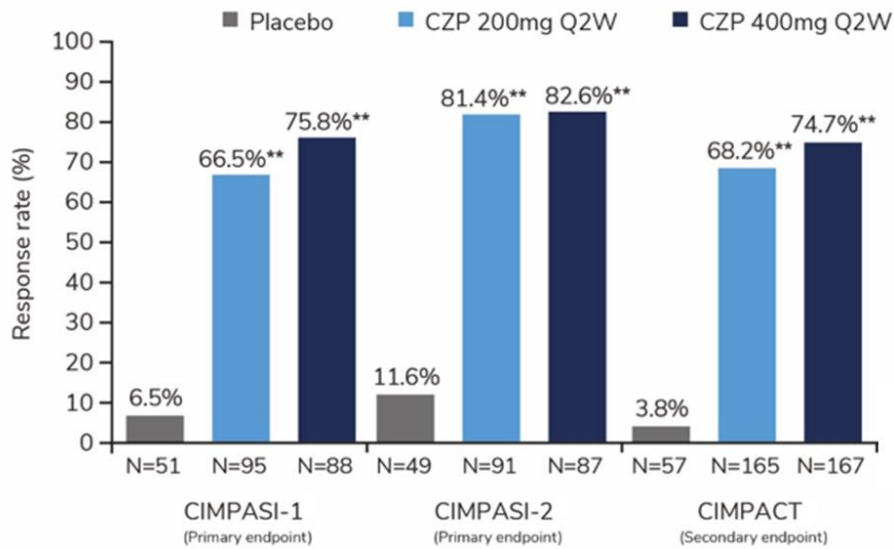
Studiepopulationen var sammenlignelig for CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT idet inklusionskriterierne var de samme bortset fra at tidligere brug af Etanercept (ETN) ikke var tilladt i CIMPACT studiet. De første 16 behandlingsuger var ligeledes identiske for de tre studier, for de patienter der blev randomiseret til behandling med CZP eller placebo. Der var mindre forskelle i studiedesign og formål mellem CIMPASI studierne og CIMPACT studiet, blandt andet var vurdering efter 12 ugers behandling ikke et endemål i CIMPASI studierne, og kriterierne for valg af vedligeholdelsesbehandling var også forskellig. [22] Se Tabel A2.1a-A2.1c for detaljer.

Forskelle i design og populationer for de inkluderede ADA studier fremgår af Tabel A2.1d-A2.1k.

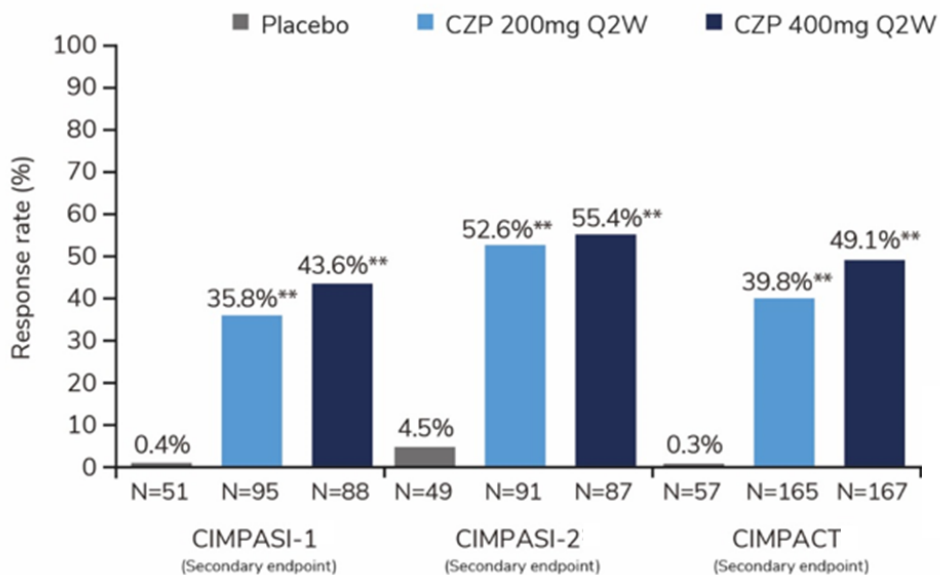
5.1.2 Results per study

PASI75 og PASI90 resultater for CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT er kort opsummeret herunder. Resultatene fremgår desuden af appendix 7.4, tabellerne A3.1a-A3-1c sammen med resultaterne for de øvrige effektmål.

Diverse relevante resultater for de inkluderede ADA studier fremgår af appendix 7.4, tabellerne A3.1d-A3.1k.



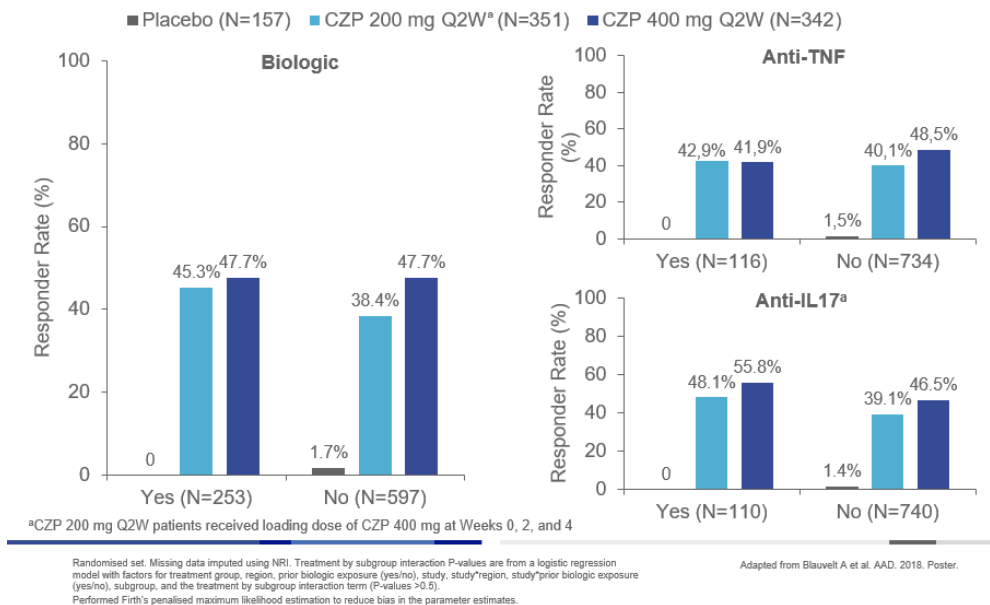
Figur 11. PASI75 response rate at 16 weeks for CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT. Modified from [3,4,22]. Abbreviations: CZP, certolizumab pegol; PBO, placebo; PASI75, at least 75% reduction from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W, every two weeks. ** $p < 0.0001$ vs PBO; for individual trials only, P-values are adjusted for multiplicity at Week 16. CZP 200mg Q2W patients received loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4.



Figur 12. PASI90 response rate at 16 weeks for CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT. Modified from [3,4,22]. Abbreviations: CZP, certolizumab pegol; PBO, placebo; PASI90, at least 90% reduction from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W, every two weeks. ** $p < 0.0001$ vs PBO; for individual trials only, P-values are adjusted for multiplicity at Week 16. CZP 200mg Q2W patients received loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4.

Subpopulation

Subpopulationen af psoriasispatienter med tidligere svigt på 1. linje TNF α -hæmmer svarer i henhold til de danske lægemiddelrekommandationer til subpopulationen af patienter med tidligere svigt på ADA behandling [23]. Der er ikke specifikke data tilgængelige for patienter, der tidligere har oplevet svigt på ADA, men nedenstående figur 13 viser PASI90 responsrater for patienter, med tidligere svigt på behandling med TNF α -hæmmere eller interleukin 17 (IL17)-hæmmere.



Figur 13. PASI90 ved uge 16 hos tidligere behandlede patienter. PASI90 responsrate for henholdsvis placebo, CZP 200 mg Q2W og 400 mg Q2W hos subpopulation af patienter med tidligere behandlingsvigt ved behandling med TNF α -hæmmere eller interleukin 17 (IL17)-hæmmere. Q2W: hver anden uge; Q4W: hver fjerde uge. Modificeret fra [24].

5.1.3 Comparative analyses

Indirekte sammenlignende analyser (Buchers metode) er gennemført for effektmålene PASI75, PASI90 og DLQI, alle ved 16 uger (placebo-kontrolleret periode). Resultaterne af de indirekte sammenlignende analyser fremgår af PICO skemaet, Tabel A4 i appendix 7.5 sammen med forest plots for de i alt 12 tilgrundliggende meta-analyser. De benyttede statistiske metoder er beskrevet i appendiks 7.6.

Resultaterne af de indirekte sammenlignende analyser præsenteres kort nedenfor sammen med narrative beskrivelser af samtlige effektmål med længst mulig follow-up. Herudover henvises der til appendix 7.7, hvor resultaterne af en netværksmetaanalyse (NMA) for CZP og en række relevante komparatorer er præsenteret sammen med udvalgte dele af metodebeskrivelsen. De overordnede konklusioner af NMA'en er i overensstemmelse med de overordnede konklusioner, der kan udledes af de indirekte sammenlignende analyser (Buchers metode) præsenteret nedenfor.

PASI75

Resultaterne for den indirekte analyse for PASI75 – week 16 viser som følger:

Cimzia er numerisk bedre end Humira, hvilket ses af en positiv absolut forskel på 0.009 [-0.057;0.075] og en relativ forskel større end 1 (1.036 [CI: 0.532;2.019]). Forskellen var ikke signifikant. Se Tabel A4, appendix 7.5 for detaljer.

Den absolute risiko reduktion beregnet på baggrund af den estimerede relative forskel mellem Cimzia og Humira var som følger:

$$\text{PASI75: } 75-75*(1/1.036)=2.6\%$$

En narrativ beskrivelse af PASI75 med længst mulig opfølgningstid fremgår af nedenstående Tabel 4.

Table 4. Available PASI75 data for CZP and ADA from different studies. No head-to-head data are available

| | | Week 12 | | Week 16 | | Week 24 | | Week 36 | | Week 48 | | Week 60 | |
|--------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------|--|-----------------------------|--|----------------------------|--|
| CIMZIA | CIMPACT | CZP (N=165) | PLO (N=57) | CZP (N=165) | PLO (N=57) | | | | | CZP (N=44) ^a | | | |
| | | 61.3 | 5.0 | 68.2 | 3.8 | | | | | 79.5 | | | |
| | CIMPASI-1 | | | CZP (N=95) | PLO (N=51) | | | | | CZP (N=95) ^b | | | |
| | | | | 66.5 | 6.5 | | | | | 67.2 | | | |
| | CIMPASI-2 | | | CZP (N=91) | PLO (N=49) | | | | | CZP (N=91) ^b | | | |
| | | | | 81.4 | 11.6 | | | | | 78.7 | | | |
| HUMIRA | CHAMPION | | | ADA (N=108) | PLO (N=53) | | | | | | | | |
| | | | | 79.6 | 18.9 | | | | | | | | |
| | Asahina et al, 2010 | | | ADA (N=43) | PLO (N=46) | ADA (N=43) | PLO (N=46) | | | | | | |
| | | | | 62.8 | 4.3 | 69.8 | 13 | | | | | | |
| | X-PLORE | | | ADA (N=43) ^c | PLO (N=42) | | | | | | | | |
| | | | | 70 | 5 | | | | | | | | |
| | REVEAL | ADA (N=814) | PLO (N=398) | ADA (N=814) | PLO (N=398) | ADA (N=814) ^d | | | | | | | |
| | | 68 | 5 | 71 | 7 | 70 | | | | | | | |
| Cai et al, 2017 | ADA (N=338) | PLO (N=87) | | | ADA (N=333) ^e | | | | | | | | |
| | 77.8 | 11.5 | | | 87.7 | | | | | | | | |
| VOYAGE 1 | | | ADA (N=334) | PLO (N=174) | ADA (N=334) ^f | | | | | ADA (N=334) ^f | | | |
| | | | 73.1 | 5.7 | 72.2 | | | | | 62.6 | | | |
| VOYAGE 2 | | | ADA (N=248) | PLO (N=248) | ADA (N=248) ^g | | | | | | | | |
| | | | 68.5 | 8.1 | 71 | | | | | | | | |
| Gordon et al, 2006 | ADA (N=45) | PLO (N=52) | | | ADA (N=45) ^h | | | ADA (N=45) ^h | | | | ADA (N=45) ^h | |
| | 53 | 4 | | | 64 | | | 62 | | | | 56 | |

Percentage of patients achieving at least 75% response in Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Abbreviations: PLO: Placebo; CZP: Certolizumab pegol; ADA: Adalimumab. N: total number of patients in the group. All CZP doses presented are 200 mg every other week after a loading dose of 400 mg at week 0, 2 and 4. All ADA doses presented are 40 mg every other week after a loading dose of 80 mg at week 0.

^aThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI75 responders at week 16.

^bThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI50 responders at week 16.

^cADA was not administered in a blinded, placebo-controlled manner, as the focus of the study was guselkumab.

^dThe study was open label after week 16. Week-24 data are pooled efficacy outcomes for all patients who had been randomized to ADA at week 0.

^eWeeks 12-24 were open label.

^fThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-48.

^gThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-24.

^hThe study was placebo-controlled and double-blind until week 12, double-blind week 12-24 and open-label from week 24 through week 60.

PASI90

Resultaterne for den indirekte sammenlignende analyse for PASI90 – week 16 viser som følger:

Tages der udgangspunkt i den absolutte forskel er Humira numerisk bedre end Cimzia, hvilket ses af en negativ absolut forskel på -0.038 [CI: -0.113 ;0.038]. Tages der derimod udgangspunkt i den relative forskel, er Cimzia numerisk bedre end Humira med en relativ forskel større end 1 (1.471 [CI: 0.381;5.676]).

Forskellen var ikke signifikant. Se Tabel A4, appendix 7.5 for detaljer.

Den absolute risiko reduktion beregnet på baggrund af den estimerede relative forskel mellem Cimzia og Humira var som følger:

$$\text{PASI90: } 75-75*(1/1.471)= 24\%$$

En narrativ beskrivelse af PASI90 med længst mulig opfølgningstid fremgår af nedenstående Tabel 5.

Table 5. Available PASI90 data for CZP and ADA from different studies. No head-to-head data are available

| | | Week 12 | | Week 16 | | Week 24 | | Week 48 | | Week 60 | |
|--------------------|---------------------|-------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|--|
| CIMZIA | CIMPACT | CZP (N=165) | PLO (N=57) | CZP (N=165) | PLO (N=57) | | | | CZP (N=44) ^a | | |
| | | 31.2 | 0.2 | 39.8 | 0.3 | | | | 61.4 | | |
| | CIMPASI-1 | | | CZP (N=95) | CZP (N=51) | | | | CZP (N=95) ^b | | |
| | | | | 35.8 | 0.4 | | | | 42.8 | | |
| | CIMPASI-2 | | | CZP (N=91) | PLO (N=49) | | | | CZP (N=91) ^b | | |
| | | | | 52.6 | 4.5 | | | | 59.6 | | |
| HUMIRA | CHAMPION | | | ADA (N=108) | PLO (N=53) | | | | | | |
| | | | | 51.9 | 11.3 | | | | | | |
| | Asahina et al, 2010 | | | ADA (N=43) | PLO (N=46) | ADA (N=43) | PLO (N=46) | | | | |
| | | | | 39.5 | 0 | 44.2 | 4.3 | | | | |
| | X-PLORE | | | ADA (N=43) ^c | PLO (N=42) | | | | | | |
| | | | | 44 | 2 | | | | | | |
| | REVEAL | ADA (N=814) | PLO (N=398) | | | ADA (N=814) ^d | | | | | |
| | | 37 | 2 | | | 49 | | | | | |
| | Cai et al, 2017 | ADA (N=338) | PLO (N=87) | | | ADA (N=333) ^e | | | | | |
| | | 55.6 | 3.4 | | | 76.3 | | | | | |
| VOYAGE 1 | | | ADA (N=334) | PLO (N=174) | ADA (N=334) ^f | | | ADA (N=334) ^f | | | |
| | | | 49.7 | 2.9 | 53.0 | | | 47.9 | | | |
| VOYAGE 2 | | | CZP (N=248) | PLO (N=248) | ADA (N=248) ^g | | | | | | |
| | | | 46.8 | 2.4 | 54.8 | | | | | | |
| Gordon et al, 2006 | ADA (N=45) | Data not provided | | | | | | | | ADA (N=45) | |
| | 24 | | | | | | | | | 33 | |

Percentage of patients achieving at least 90% response in Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Abbreviations: PLO: Placebo; CZP: Certolizumab pegol; ADA: Adalimumab; N: total number of patients in the group. All CZP doses presented are 200 mg every other week after a loading dose of 400 mg at week 0, 2 and 4. All ADA doses presented are 40 mg every other week after a loading dose of 80 mg at week 0.

^aThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI75 responders at week 16.

^bThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI50 responders at week 16.

^cADA was not administered in a blinded, placebo-controlled manner, as the study focused on guselkumab.

^dThe study was open label after week 16. Week-24 data are pooled efficacy outcomes for all patients who had been randomized to ADA at week 0.

^eWeeks 12-24 were open label.

^fThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-48.

^gThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-24.

DLQI

Resultaterne for den indirekte sammenlignende analyse for DLQI viser som følger:

Humira er numerisk bedre end Cimzia, hvilket ses af en negativ absolut forskel på -0.001 [CI: $-0.097;0.094$] og en relativ forskel mindre end 1 (0.505 [CI: $0.249;1.025$]). Forskellen var ikke signifikant. Se Tabel A4, appendix 7.5 for detaljer.

Den markante forskel på den absolutte og relative forskel skyldes, at der er forskel i responsraten for placebo (mens DLQI remission responsraterne for den behandlede gruppe er meget ens for de to stoffer). Forskellen i placebo grupperne slår igennem i den relative forskel. Bemærk i denne forbindelse, at VOYAGE 1 og VOYAGE 2 studierne kun har inkluderet patienter med en DLQI > 1 ved baseline (se note d i nedestående Tabel 6), hvilket eventuelt kan forklare noget af forskellen i placebo grupperne.

Den absolutte risiko reduktion beregnet på baggrund af den estimerede relative forskel mellem Cimzia og Humira (der altså primært skyldes forskelle i placebo grupperne) var som følger:

$$\text{DLQI remission (DLQI 0-1): } 75-75*(1/0.505) = -73.5\%$$

En narrativ beskrivelse af DLQI med længst mulig opfølgningstid fremgår af nedenstående Tabel 6.

Table 6. Available DLQI remission rate (DLQI 0-1) data for CZP and ADA from different studies. No head-to-head data are available

| | | Week 16 | | Week 24 | Week 16-48 |
|--------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| CIMZIA | CIMPACT | CZP (N=165) | PLO (N=57) | | CZP (N=44) ^a |
| | | 38.2 | 10.5 | | 54.5 |
| | CIMPASI-1 | CZP (N=95) | PLO (N=51) | | CZP (N=95) ^b |
| | | 47.4 | 5.9 | | 45.3 |
| | CIMPASI-2 | CZP (N=91) | PLO (N=49) | | CZP (N=91) ^b |
| | | 46.2 | 8.2 | | 38.5 |
| HUMIRA | X-PLORE | ADA (N=39) ^c | PLO (N=42) | | |
| | | 48.7 | 7.1 | | |
| | VOYAGE 1 | ADA (N=319) ^d | PLO (N=168) ^d | ADA (N=319) ^{d,e} | ADA (N=319) ^{d,e} |
| | | 38.6 | 4.2 | 39.5 | 38.9 |
| | VOYAGE 2 | ADA (N=246) ^d | PLO (N=246) ^d | ADA (N=246) ^{d,g} | |
| | | 39.0 | 3.3 | 41.1 | |

Percentage of patients achieving a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of 0 or 1.

Abbreviations: PLO: Placebo; CZP: Certolizumab pegol; ADA: Adalimumab; N: Total number of patients in the group. All CZP doses presented are 200 mg every other week after a loading dose of 400 mg at week 0, 2 and 4. All ADA doses presented are 40 mg every other week after a loading dose of 80 mg at week 0.

^aThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI75 responders at week 16.

^bThe study was placebo-controlled until week 16. This group consisted of PASI50 responders at week 16.

^cADA was not administered in a blinded, placebo-controlled manner, as the study focused on guselkumab.

^dPatients with a DLQI >1 at baseline

^eThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-48.

^fThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-24.

Alvorlige uønskede hændelser

Der er ikke foretaget indirekte sammenlignende analyser for alvorlige hændelser, fordi a) individuel eksponering på patientniveau ikke er tilgængelig for ADA-undersøgelser, og b) forskelle i hvordan sikkerhedsdata indsamles og rapporteres varierer i publikationer fra kliniske forsøg. Data vedrørende alvorlige uønskede hændelser behandles derfor narrativt og er opstillet for henholdsvis CZP og ADA i nedenstående Tabel 7. Ud fra tabellen vurderes det, at forekomsten af alvorlige uønskede hændelser er lavere for CZP end for ADA ved 12 uger og sammenlignelig for de to stoffer ved henholdsvis 16 uger og 48 uger. Vurderingen er ikke efterprøvet med statistiske metoder.

Table 7. Available serious adverse events (SAEs) data for CZP and ADA from different studies. No head-to-head data are available

| | | Week 12 | | Week 0-16 | | Week 0-24 | | Week 0-48 | | Week 16-52 | |
|--------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|--|----------------------------|--|
| CIMZIA | CIMPACT | CZP (N=165) | PLO (N=57) | | | | | CZP (N=144) | | | |
| | | 0.6 | 8.8 | | | | | 4.9 | | | |
| | CIMPASI-1 | | | CZP (N=95) | CZP (N=51) | | | CZP (N=100) ^b | | | |
| | | | 2.1 | 2.0 | | | 4.0 | | | | |
| | CIMPASI-2 | | | CZP (N=90) | PLO (N=49) | | | CZP (N=95) ^b | | | |
| | | | | 2.2 | 0 | | | 7.4 | | | |
| HUMIRA | CHAMPION | | | ADA (N=108) | PLO (N=53) | | | | | | |
| | | | | 1.9 | 1.9 | | | | | | |
| | Asahina et al, 2010 | | | | | ADA (N=43) | PLO (N=46) | | | | |
| | | | | | | 7.0 | 4.3 | | | | |
| | X-PLORE | | | ADA (N=43) ^c | PLO (N=42) | | | | | ADA (N=38) ^d | |
| | | | | 2 | 2 | | | | | 3 | |
| | REVEAL | | | ADA (N=814) | PLO (N=398) | | | | | | |
| | | | | 1.8 | 1.8 | | | | | | |
| Cai et al, 2017 | ADA (N=338) | PLO (N=87) | | | | | | | | | |
| | 1.2 | 3.4 | | | | | | | | | |
| VOYAGE 1 | | | ADA (N=333) | PLO (N=174) | | | | ADA (N=333) ^e | | | |
| | | | 1.8 | 1.7 | | | | 4.5 | | | |
| VOYAGE 2 | | | CZP (N=248) | PLO (N=248) | ADA (N=248) ^f | | | | | | |
| | | | 2.4 | 1.2 | 3.6 | | | | | | |
| Gordon et al, 2006 | ADA (N=45) | PLO (N=52) | | | | | | | | | |
| | 2 | 0 | | | | | | | | | |

Percentage of patients experiencing ≥ 1 serious adverse events. Abbreviations: PLO: Placebo; CZP: Certolizumab pegol; ADA: Adalimumab; N: Total number of patients in the group. All CZP doses presented are 200 mg every other week after a loading dose of 400 mg at week 0, 2 and 4. All ADA doses presented are 40 mg every other week after a loading dose of 80 mg at week 0.

^aThe study was placebo-controlled until week 16.

^bThe study was placebo-controlled until week 16. Week-48 safety assessments were performed on the set of patients treated with CZP (randomized patients who received ≥ 1 dose of CZP).

^cADA was not administered in a blinded, placebo-controlled manner, as the study focused on guselkumab.

^dData for weeks 16-52 included patients who received at least one dose of ADA at or after week 16

^eThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-48.

^fThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-24.

Behandlingsophør

Der er ikke foretaget indirekte sammenlignende analyser for behandlingsophør, fordi a) individuel eksponering på patientniveau ikke er tilgængelig for ADA-undersøgelser, og b) forskelle i hvordan sikkerhedsdata indsamles og rapporteres varierer i publikationer fra kliniske forsøg. Data vedrørende behandlingsophør behandles derfor narrativt og er opstillet for henholdsvis CZP og ADA i nedenstående Tabel 8. De præsenterede data vedrører behandlingsophør uanset årsag (discontinuations for any reason). Udfra tabellen vurderes det, at hyppigheden af behandlingsophør er lavere for CZP end for ADA ved 12 uger og sammenlignelig for de to stoffer ved henholdsvis 16 uger og 16-48 uger. Vurderingen er ikke efterprøvet med statistiske metoder.

Table 8. Available data on discontinuations for CZP and ADA from different studies. No head-to-head data are available

| | | Week 0-12 | | Week 0-16 | | Week 0-24 | | Week 12-24 | Week 16-28 | Week 16-33 | Week 16-48 | Week 24-60 |
|--------|---------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| CIMZIA | CIMPACT | CZP (N=165) 6 (3.6%) | PLO (N=57) 2 (3.5%) | | | | | | | | CZP (N=44) ^a 4 (9.1%) | |
| | CIMPASI-1 | | | CZP (N=95) 3 (3.4%) | CZP (N=51) 5 (9.8%) | | | | | | CZP (N=74) ^b 3 (4.1%) | |
| | CIMPASI-2 | | | CZP (N=91) 7 (7.7%) | PLO (N=49) 4 (8.2%) | | | | | | CZP (N=76) ^b 12 (15.8%) | |
| HUMIRA | Asahina et al, 2010 | | | | | ADA (N=43) 8 (18.6%) | PLO (N=46) 6 (13.0%) | | | | | |
| | REVEAL | | | ADA (N=814) 31 (3.8%) | PLO (N=398) 43 (10.8%) | | | | | ADA (N=580) ^a 30 (5.2%) | | |
| | VOYAGE 1 | | | ADA (N=334) 10 (3.0%) | PLO (N=174) 7 (4.0%) | | | | | | ADA (N=324) ^c 42 (13.0%) | |
| | VOYAGE 2 | | | CZP (N=248) 11 (4.4%) | PLO (N=248) 15 (6.0%) | | | | ADA (N=237) ^d 9 (3.8%) | | | |
| | Gordon et al, 2006 | ADA (N=45) 2 (4.4%) | PLO (N=52) 2 (3.8%) | | | | | | ADA (N=43) 1 (2.3%) | | | |

Number (percentage) of discontinuations for any reason. Reasons for discontinuations included, but were not limited to, adverse events, lack of efficacy, protocol violation, lost to follow-up and consent withdrawal.

Abbreviations: PLO: Placebo; CZP: Certolizumab pegol; ADA: Adalimumab; N: total number of patients in the group at the starting point of the given time period. All CZP doses presented are 200 mg every other week after a loading dose of 400 mg at week 0, 2 and 4. All ADA doses presented are 40 mg every other week after a loading dose of 80 mg at week 0.

^aThe study was placebo-controlled until week 16. This group consist of PASI75 responders at week 16.

^bThe study was placebo-controlled until week 16. This group consist of PASI50 responders at week 16.

^cThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-48.

^dThe study was placebo-controlled until week 16. The active-comparator period (guselkumab vs ADA) was week 0-24.

^eThe study was placebo-controlled until week 12.

5.2 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Cimzia og Humira er begge godkendt af EMA til behandling af moderat til svær psoriasis. Imidlertid kan der være subpopulationer for hvilke der ikke er tilstrækkelige effekt- eller sikkerhedsdata. Dette fremgår af SmPCernes sektion 4.6 og 5.2 [1,2]. Cimzia er godkendt til behandling af gravide kvinder med psoriasis, mens Humira kun bør anvendes til gravide kvinder på tvingende indikation. Herunder er en sammenligning af eksisterende data for Cimzia og Humira til behandling af gravide kvinder.

5.2.1 Presentation of relevant studies

Til besvarelse af Klinisk Spørgsmål 2 benyttes farmakokinetiske studier, pharmacovigilance studier og større rapporter over uønskede hændelser.

De fire studier, der er inkluderet i de endelige analyser, er som følger:

- **CRIB [15]**
Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study
Studiet er relevant for effektmålene: *Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel, Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn og Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder*
- **Mahadevan et al, 2013 [16]**
Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease
Studiet er relevant for effektmålet: *Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel, Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn og Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder*
- **Clowse et al, 2018 [17]**
Pregnancy outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database
Studiet er relevant for effektmålene: *Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn og Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder*
- **Burmester et al, 2017 [18]**
Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis
Studiet er relevant for effektmålene: *Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn og Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder*

CRIB studiet (og CRADLE studiet, der er relevant for klinisk spørgsmål 3) blev designet efter EMA og FDAs vejledning og standarder og er unikke for 2. generations immunmodulerende behandling [15,20]. Studierne er farmakokinetiske, fokuserer på sikkerhed under graviditet og amning, og er valide på tværs af indikationer. Indikationsspecifikke effektmål er således ikke relevante i denne sammenhæng. Studierne er en del af grundlaget for de nylige ændringer i Cimzias SmPC, (4.6 Fertilitet, graviditet og amning), der også er ens på tværs af indikationer [1]. Andre godkendte 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis ligger ikke inde med denne form for data og har således en lidt anden anbefaling i SmPCet vedrørende fertilitet, graviditet og amning [2,25-29].

I overensstemmelse med ovenstående, er der ikke identificeret større opgørelser af behandling af gravide kvinder med psoriasis, hverken med Cimzia eller mulige komparatorer, hvorfor de psoriasis-specifikke effektmål som PASI75, PASI90 og DLQI ikke kan besvares. For psoriasis-specifikke effektmål henvises til CIMPASI-1, CIMPASI-2 og CIMPACT, der dog ikke inkluderer data fra gravide kvinder. De inkluderede farmakokinetiske studier er imidlertid valide på tværs af indikationer, og kan således bruges til besvarelse af effektmålet 'Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel' og safety-relaterede effektmål. Dette er i overensstemmelse med protokollen.

De inkluderede studier omhandler udelukkende behandling med CZP og komparatoren ADA, da der ikke blev identificeret relevante undersøgelser af behandling med den anden mulige komparator ciclosporin hos gravide kvinder.

De to studier, der har belyst CZP-plasmakoncentrationer hos mødre og spædbørn, har benyttet forskellige immunoassays til kvantificering [15,16]. Assayet benyttet i den seneste undersøgelse [15] er mere end ti gange så sensitivt (LLOQ: 0,032 µg/mL) som det assay, der blev benyttet i den tidligere undersøgelse (LLOQ: 0,41 µg/mL) [16].

Data vedrørende alvorlige uønskede hændelser (SAEs) er indhentet ved brug af forskellige metoder. Der er tale om en blanding af data fra kliniske studier [18], data fra UCB Pharma safety database [17] og data fra farmakokinetiske studier [15,16].

5.2.2 Results per study

Relevante resultater fra de fire inkluderede studier er præsenteret kort herunder. Det i appendix 7.4 foreslåede tabelformat for resultaterne er ikke benyttet her, da formatet ikke passer til farmakokinetiske studier og safety opgørelser.

Relevant information fra produktresumeer for Cimzia, Humira, Ciqorin og Sandimmun er ligeledes opsummeret nedenfor.

Mariette et al, 2018

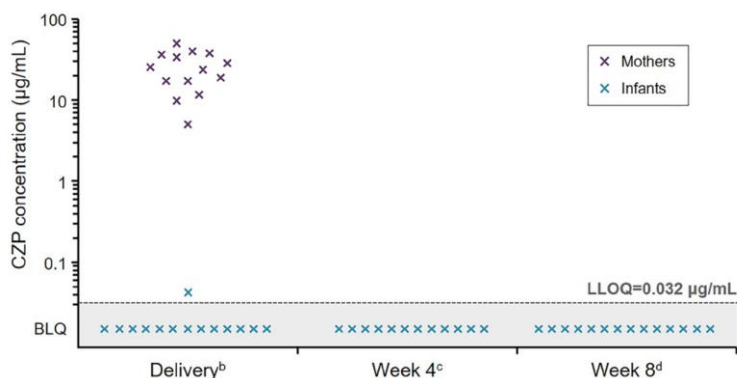
Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study

Mediane CZP-plasmakoncentrationer ved fødslen for alle 16 deltagende mødre var 24.4 µg/mL (range 5.0–49.4 µg/mL).

De 16 deltagende kvinder fik 16 børn. Data fra to spædbørn blev ekskluderet fra de endelige analyser, den ene pga. manglende data og den anden pga. ikke-plausible farmakokinetiske data. Af de resterende 14

nyfødte havde 13 ikke-målelige (<0,032 µg/mL) CZP-plasmakoncentrationer ved fødslen, mens ét spædbarn havde en CZP-plasmakoncentration på 0,042 µg/mL, resulterende i en spædbarn/mor plasma ratio på 0,0009. [15]

Alle spædbørn havde ikke-målelige CZP-plasmakoncentrationer ved 4 og 8 uger. CRIB-studiets resultater fremgår af Figur 14.



Figur 14. Plasma CZP koncentrationer hos mødre og spædbørn (n=14 mor-barn par^a). ^aTo af 16 nyfødte blev ekskluderet fra de endelige analyser, den ene pga. manglende data og den anden pga. usandsynlige farmakokinetiske data. ^bBlodprøver fra de nyfødte blev indhentet i løbet af barnets første levedøgn, mens blodprøver fra moderen blev taget indenfor 24 timer før eller efter fødslen; ^c±7 dage (to prøver mangler); ^d±7 dage. BLQ: mindre end LLOQ (<0.032 µg/mL); LLOQ: lower limit of quantification. [15]

Der blev registreret 2 (12,5%) alvorlige uønskede hændelser (SAE) hos spædbørnene. Den ene var hypoglykæmi og en uspecificeret infektion reflekteret i et forhøjet antal hvide blodlegemer men uden kliniske symptomer. Den anden var makrosomi og mekonium i amnionvæsken.

Der blev registreret alvorlige uønskede hændelser (SAE) hos 7 (33,3%) af de gravide kvinder. Af disse var 5 kvinder 'screen failures' og ikke inkluderet i det prospektive studie. [15]

Mahadevan et al, 2013

Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease

De 10 gravide kvinder, der blev behandlet med ADA, fik i alt 10 børn. Plasmakoncentrationer var tilgængelige for alle 10 kvinder og 8 spædbørn ved fødslen. Plasmakoncentrationer for ADA hos de 8 spædbørn var 4,28-17,7 µg/mL. Median (range) for ratioen mellem spædbarnets og moderens plasmakoncentration var 173% (102-327%). ADA-plasmakoncentrationer var målelige hos spædbarnet mindst 11 uger efter fødslen (0,529 µg/mL). [16]

De 10 gravide kvinder, der blev behandlet med CZP, fik i alt 12 børn. Plasmakoncentrationer var tilgængelige for alle 10 kvinder og 11 spædbørn ved fødslen. Plasmakoncentrationer for CZP hos de 11 spædbørn var <0,41-1,58 µg/mL. Median (range) for ratioen mellem spædbarnets og moderens plasmakoncentration var 3,1% (1,6-25,1%). [16]

Metoden til måling af CZP-plasmakoncentrationer var ikke designet til måling af CZP ved meget lave niveauer, idet det benyttede assay var 10 gange *mindre* sensitivt end det assay, der blev benyttet til måling af CZP-plasmakoncentrationer i CRIB og CRADLE studierne [15,16,30].

Der blev ikke rapporteret om CZP-plasmakoncentrationer hos spædbørnene senere end ved fødslen [16].

Clowse et al, 2018

Pregnancy outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database

Ud af 1.137 graviditeter, hvor moderen havde taget CZP i dele af eller hele graviditeten, var oplysninger tilgængelige for udfaldet af 528 graviditeter (heraf 10 tvillingegraviditeter), dvs. for i alt 538 fostre/spædbørn. Udfaldene var som følger: 459 levendefødte børn (85,3%), 47 spontane aborter (8,7%), 27 provokerede aborter (5,0%) og 5 dødfødsler (0,9%). Der blev registreret større medfødte misdannelser hos 8 nyfødte (1,7%). Et lille antal børn (4/442; 0,9%) havde væksthæmning og blev født med lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder. [17]

Detaljer vedrørende medfødte misdannelser fremgår af Tabel 11 (under 5.2.3 *Comparative analyses*)

Burmester et al, 2017

Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis

Blandt 74 kvinder eksponeret for ADA under deres graviditet blev registreret 65 levendefødte børn (87,8%), Blandt disse havde tre børn 'major' medfødte misdannelser (3/65; 4,6%). Der blev registreret '≥3 minor malformations' hos 12 af 45 (26,7%). [18]

Detaljer vedrørende medfødte misdannelser fremgår af Tabel 11 (under 5.2.3 *Comparative analyses*)

Udvalgt tekst vedrørende graviditet fra CZPs SmPC

Prospektive data fra mere end 500 graviditeter med kendt graviditetsudfald, som var eksponeret for Cimzia, herunder mere end 400 graviditeter eksponeret i første trimester, indikerer ikke, at Cimzia forårsager misdannelser. **Cimzia bør kun anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.** Prækliniske studier antyder, at et homologt Fab-fragment af certolizumab pegol (ingen Fc-region) i lav eller ubetydelig grad overføres via placenta. [1]

Udvalgt tekst vedrørende graviditet fra ADAs SmPC

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke de normale immunresponser hos nyfødte. **Adalimumab bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.** Adalimumab kan passere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion. [2]

Udvalgt tekst vedrørende graviditet fra Ciqorin og Sandimmuns Neoral SmPC'er

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ciclosporin til gravide er utilstrækkeligt. Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser hos gravide kvinder, og **derfor må ciclosporin ikke anvendes under graviditet**, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. [13,14]

5.2.3 Comparative analyses

Data for behandling af gravide kvinder med CZP og særligt ADA er ganske begrænsede. Som nævnt blev der ikke identificeret relevante studier for ciclosporin, hvorfor denne komparator ikke er medtaget.

Nedenfor er listet resultater og valgte analyser for de individuelle effektmål.

Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel

Absolutte og relative værdier for plasmakoncentrationer for ADA og CZP er ikke direkte sammenlignelige, da der er tale om forskellige stoffer, forskellige aktive doser og forskellige metoder. Data er derfor præsenteret narrativt i nedenstående tabel. Heraf fremgår det tydeligt, at ADA overføres fra moderen til barnet, mens CZP *ikke* overføres fra moder til barn via placenta (Tabel 9).

Tabel 9. CZP og ADA plasmakoncentration og relative værdier i nyfødte ved fødsel

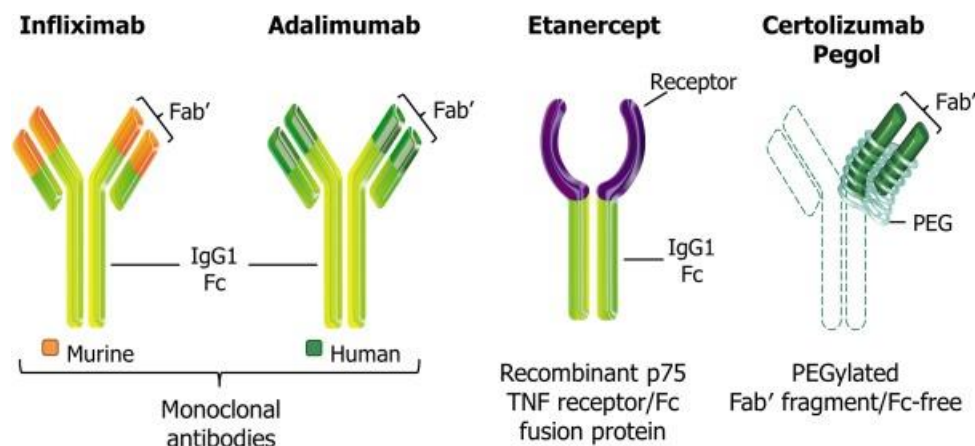
| | CZP | | ADA |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel, µg/ml, median [range] | <0.032 [<0.032-0.42] | 0,6 µg/mL [<0,41-1,58] ^b | 6,09 [4,28-17,7] |
| Relative værdier ([plasmakonc. hos spædbarn (µg/mL)] / [plasmakonc. hos mor (µg/mL)]*100%), median [range] | 0,09% ^a | 3,1% [1,58-25,1%] ^b | 173,13 % [102-327 %] |
| Reference | Mariette <i>et al</i> , 2017 [15] | Mahadevan <i>et al</i> , 2013 [16] | Mahadevan <i>et al</i> , 2013 [16] |

^aRelativ værdi angivet for det ene barn, der havde måleligt niveau; ^bAssay ikke optimeret til måling af lave plasmakoncentrationer

Mens der ikke er fundet målelige niveauer af CZP hos spædbarnet efter fødslen (målt ved 4 og 8 uger), er der fundet målelige niveauer af ADA 11 uger efter fødslen. [16]

Data og den komparative analyse bekræfter, at mens CZP ikke eller i meget begrænset omfang overføres vis placenta fra den gravide kvinde til fostret, er der en markant overførsel af ADA fra mor til foster, resulterende i plasmakoncentrationer hos spædbarnet, der overstiger plasmakoncentrationerne hos moderen.

Det faktum at CZP ikke transporteres over placenta skyldes stoffets molekylære struktur, idet CZP ikke har den Fc-region, der er nødvendig for transporten. I modsætning hertil har andre immunmodulerende behandlinger, som IFX, ADA og ETN en Fc-region og overføres derfor fra moder til foster via placenta [31] (Figur 15).



Figur 15. Sammenligning af den molekulære struktur for IFX, ADA, ETN og CZP. Fc-regionen, der ses hos IFX, ADA og ETN er ansvarlig for, at disse stoffer transporteres over placenta. CZPs fravær af Fc-region forklarer, hvorfor CZP ikke overføres fra den gravide kvinde til fosteret via placenta. [31]

Konklusionen er i overensstemmelse med de nylige ændringer i Cimzias SmPC. Cimzia kan således anvendes af fertile kvinder før, under og efter graviditet på tværs af alle Cimzias indikationer [1].

PASI75 under graviditet

Der er ikke identificeret studier eller data, der belyser PASI75 for gravide i behandling med CZP eller ADA. Effektmålet kan derfor ikke belyses.

PASI90 under graviditet

Der er ikke identificeret studier eller data, der belyser PASI90 for gravide i behandling med CZP eller ADA. Effektmålet kan derfor ikke belyses.

Livskvalitet under graviditet

Der er ikke identificeret studier eller data, der belyser livskvalitet målt ved DLQI hos gravide i behandling med CZP eller ADA. Effektmålet kan derfor ikke belyses.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn

Data for alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i form af misdannelser hos spædbørn født af mødre, der var eksponeret til CZP eller ADA under deres graviditet, fremgår af opgørelserne Clowse et al, 2018 [17] og Burmester et al, 2017 [18]. Desuden er der rapporteret SAEs i det farmakokinetiske studie af Mariette et al, 2018 [15] og (fraværet af) SAEs i det farmakokinetiske studie af Mahadevan et al, 2013 [16].

En sammenlignende analyse for SAEs er ikke foretaget eftersom det vurderes, at metoderne brugt i de forskellige opgørelser ikke er sammenlignelige. Der er tale om en blanding af data fra kliniske studier [18], data fra en safety database [17] og data fra farmakokinetiske studier [15,16]. Dertil kommer at rapporteringerne stammer fra flere forskellige indikationer. Data er derfor narrativt analyseret og listet i nedenstående Tabel 10.

Tabel 10. Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn

| CZP | ADA | Reference |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 0/11 (0%) | 0/10 (0%) | Mahadevan et al, 2013 [16] |
| 2/16 (12,5%) | | Mariette et al, 2018 [15] |
| 8/459 (1,7%) SAEs i form af større medfødte misdannelser* | | Clowse et al, 2018 [17] |
| | 3/65 (4,6%) SAEs i form af større medfødte misdannelser* 12/45 (26,5%) SAEs i form af ≥3 mindre misdannelser | Burmester et al, 2017 [18] |

*Se liste over rapporterede medfødte misdannelser i nedenstående Tabel 11

Tabel 11. Oversigt over rapporterede medfødte misdannelser

| Misdannelse | CZP | ADA | Moderens indikation | Reference |
|--------------------------------------------------|-----|-----|---------------------|----------------------------|
| Accessory auricle | X | | RA | Clowse et al, 2018 [17] |
| Anal fistula | X | | RA | |
| Congenital heart disease^a | X | | RA | |
| Polydactyly | X | | RA | |
| Cerebral ventricle dilatation^a | X | | axSpA | |
| Talipes | X | | CD | |
| Vesicoureteric reflux | X | | CD | |
| Hydronephrosis | X | | CD | |
| Ventricular septal defect | | X | RA | Burmester et al, 2017 [18] |
| Microcephaly | | X | RA | |
| Undescended testicle | | X | RA | |

^aFor tidlig fødsel

De prospektive data præsenteret i Clowse et al, 2018 [17] fra mere 528 graviditeter med kendt graviditetsudfald, som var eksponeret for CZP, indikerer ikke, at CZP forårsager misdannelser, og produktet kan derfor anvendes af gravide kvinder, hvis det er klinisk nødvendigt. Dette fremgår også af Cimzias SmPC [1].

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder

Der er kun identificeret ganske få data vedrørende alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i kvinder eksponeret for CZP under graviditeten. Disse kommer fra det farmakokinetiske studie af Mariette et al, 2018, der rapporterede SAEs i 7 gravide kvinder ud af 21 undersøgte (33,3%). Af disse 7 var 5 *screen failures* [15].

Der er ikke identificeret data vedrørende SAEs i kvinder eksponeret for ADA under graviditeten.

5.3 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Cimzia og Humira er begge godkendt af EMA til behandling af moderat til svær psoriasis. Imidlertid kan der være subpopulationer for hvilke der ikke er tilstrækkelige effekt- eller sikkerhedsdata. Dette fremgår af SmPCernes sektion 4.6 og 5.2 [1,2]. Både Cimzia og Humira er godkendt til anvendelse af ammende kvinder. Herunder er en sammenligning af eksisterende data for Cimzia og Humira til behandling af ammende kvinder.

5.3.1 Presentation of relevant studies

Der blev ikke identificeret relevante undersøgelser af behandling med ADA eller IFX hos ammende kvinder. For CZP blev der identificeret et enkelt farmakokinetisk studie (CRADLE studiet), men ingen større safety opgørelser. Data begrænser sig således til CRADLE studiet.

- **Clowse et al, 2017** [20]
Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study
Studiet er relevant for effektmålene: *Relativ vægtjusteret dosis frem til 3-månedersalderen, Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn og Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i ammende kvinder*

CRADLE studiet (og CRIB studiet, der er relevant for klinisk spørgsmål 2) blev designet efter EMA og FDAs vejledning og standarder, og er unikke for immunmodulerende behandling [15,20]. Studierne er farmakokinetiske, fokuserer på sikkerhed under graviditet og amning, og er valide på tværs af indikationer. Studierne er en del af grundlaget for de nylige ændringer i Cimzias SmPC (4.6 Fertilitet, graviditet og amning), der er ens på tværs af indikationer [1]. Andre godkendte 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis ligger ikke inde med denne form for data og har således en anden anbefaling i SmPCet vedrørende fertilitet, graviditet og amning [2,25-29].

5.3.2 Results per study

CRADLE

Der blev indsamlet i alt 137 prøver af brystmælk fra de 17 kvinder. Den mediane spædbørnealder ved første prøvetagning var 2,8 måneder (range 1,6-16,8 måneder). I 77 af prøverne (56%) var CZP-koncentrationen lavere end assay'ets detektionsgrænse på 0,032 µg/mL og derfor ikke målelige. Koncentrationen for de resterende prøver lå alle under 3x detektionsgrænsen, dvs <0,096 µg/mL.

Median [range] for den beregnede relative vægtjusterede dosis (RID) var 0,15% [0,04-0,30%] af moderens dosis. [20]

Der blev ikke registreret nogen alvorlige uønskede hændelser (SAE) hos spædbørnene (0/17, 0%). [20]

Der blev registreret 1 (1/18, 5,6%) alvorlig uønsket hændelse (SAE) hos en af de ammende kvinder i form af en byld i brystet. Denne opstod under screeningsperioden, men var fjernet igen før prøvetagningen begyndte. [20]

Tekst vedrørende amning fra Cimzias SmPC

I et klinisk studie med 17 ammende kvinder, som blev behandlet med Cimzia, blev der observeret minimal overførsel af certolizumab pegol fra plasma til modermælk. Procentdelen af den maternelle dosis af certolizumab pegol, som når spædbarnet i løbet af en periode på 24 timer, blev estimeret til at være 0,04 % til 0,30 %. Da certolizumab pegol er et protein, som nedbrydes i mave-tarm-kanalen efter oral administration, forventes den absolutte biotilgængelighed derudover at være meget lav hos et ammet spædbarn. **Som en konsekvens heraf, kan Cimzia anvendes under amning.** [1]

Tekst vedrørende amning fra Humiras SmPC

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. **Humira kan som konsekvens heraf anvendes ved amning.** [2]

Udvalgt tekst vedrørende amning fra Remicades SmPC

Det er ukendt, om infliximab udskilles i human mælk eller optages systemisk efter indtagelse. Da humane immunglobuliner udskilles i mælk, **må kvinder ikke amme i mindst 6 måneder efter Remicadebehandling.** [19]

5.3.3 Comparative analyses

Grundet fraværet af data for ADA og IFX er der ikke foretaget nogen komparative analyser.

Fraværet af dokumentation for IFX reflekteres i produktets SmPC'er, der understreger, at Remicade ikke kan anvendes under amning [19].

Ifølge SmPC'erne for Cimzia og Humira, må CZP og ADA gerne anvendes af ammende kvinder. Data viser dog, at CZP overføres i langt mindre grad til barnet, end ADA gør. [1,2,20]

5.4 Andre overvejelser

Følgende forhold er desuden belyst i henhold til Fagudvalgets ønske:

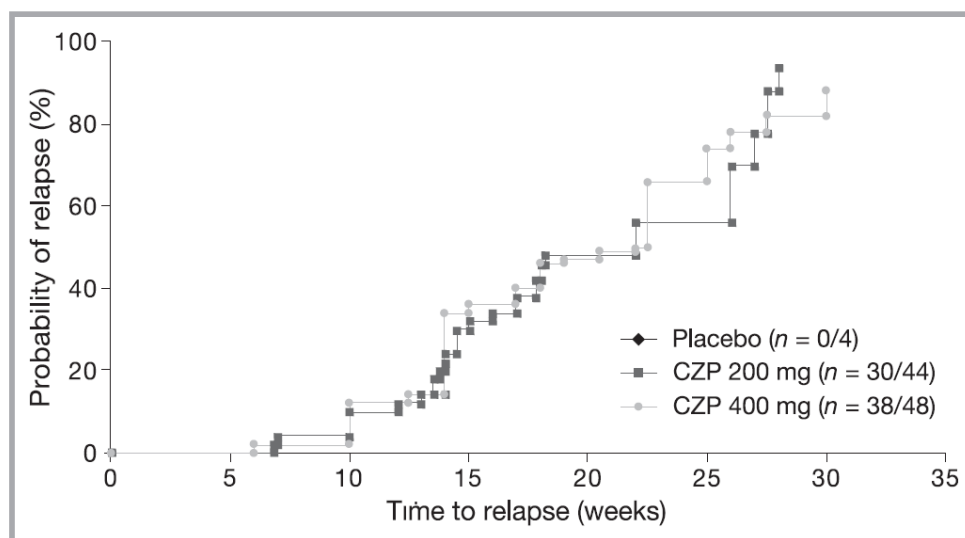
- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion / behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis
- Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd

Mulighed for behandlingspause

Et fase-2 studie (NCT00329303) har belyst graden af tilbagefald hos psoriasispatienter, der i en periode stopper med CZP-behandling [32]. Herigennem belyses indirekte muligheden for behandlingspause. De relevante dele af studiets design og resultater er kort beskrevet herunder:

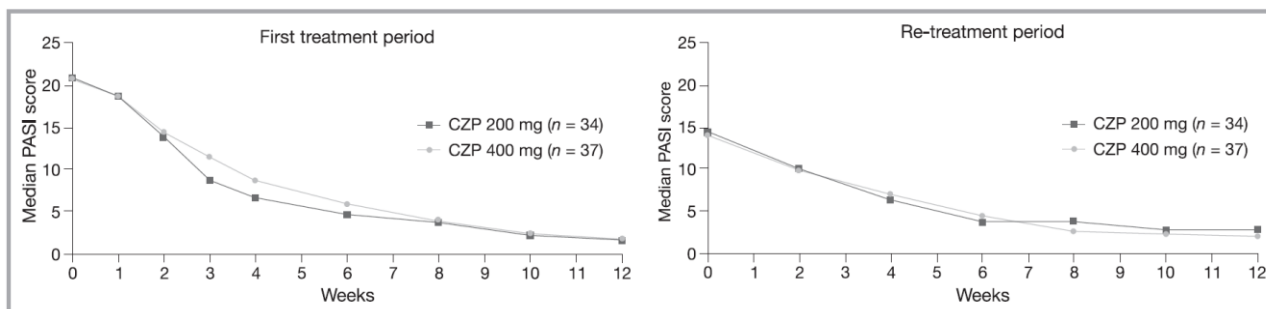
Voksne patienter med moderat til svær psoriasis modtog CZP 400 mg ved uge 0 efterfulgt af CZP 200 mg Q2W frem til uge 10. De patienter, der opnåede PASI75 ved uge 12 (N=44) blev observeret i den efterfølgende behandlingsfri periode, og tiden til tilbagefald blev målt. Den behandlingsfri periode varede frem til tilbagefald og maksimum 24 uger. Tilbagefald blev her defineret som tab af > 50 % af den maksimale forbedring i forhold til baseline PASI. [32]

Resultaterne viste, at 30 af 44 patienter oplevede tilbagefald i løbet af den 24 uger lange behandlingsfri observationsperiode. Den mediane tid til tilbagefald var 22 uger. Af nedenstående Figur 16 fremgår det desuden, at de første patienter, der i behandlingsperioden havde modtaget 200 mg Q2W, oplevede tilbagefald efter en behandlingspause på ca. 7 uger. [32]



Figur 16. Median tid til tilbagefald (relapse) i gruppen af patienter, der opnåede PASI75 i den første behandlingsperiode. Tilbagefald blev her defineret som tab af > 50 % af den maksimale forbedring i forhold til baseline PASI [32].

Studiet belyste også behandlingseffekten ved genbehandling med CZP efter behandlingspause. I denne del af studiet indrulleredes patienter, der havde opnået effekt i form af PASI75 i den første behandlingsperiode, men havde tilbagefald i forbindelse med behandlingspausen (N=34 for patienter, der modtog CZP 200 mg Q2W). Resultaterne viste, at den samme behandlingseffekt kunne opnås ved genoptagelse af behandling, eftersom der ikke var nogen forskel på den mediane PASI score opnået efter 12 ugers behandling i henholdsvis første behandlingsperiode og 12 ugers behandling i genbehandlingsperioden (Figur 17). Den mediane forskel i PASI efter 12 ugers behandling og 12 ugers genbehandling var således 1,25 [95% CI: 0,10-4,40]. [32]



Figur 17. Median PASI i henholdsvis første behandlingsperiode (First treatment period) og genbehandlingsperioden (Re-treatment period) for patienter, der blev indrullet i genbehandlingsstudiet. [32]

De præsenterede data tyder således på, at en kortere behandlingspause ikke giver tilbagefald. Længere behandlingspauser vil dog ofte betyde tilbagefald, men det kan forventes at genoptagelse af behandlingen vil være forbundet med samme forbedring i PASI score, som blev opnået før behandlingen blev sat på pause.

Mulighed for dosisreduktion / behandlingsintervalforlængelse

Der er endnu ikke gennemført kliniske studier, der belyser muligheden for dosisreduktion eller forlængelse intervallet mellem de enkelte behandlinger blandt psoriasispatienter i behandling med CZP. Imidlertid er der gennemført et klinisk fase-3 studie (NCT01521923), der belyste problemstillingen blandt patienter med RA [33]. Studiets design og resultater er beskrevet kort herunder:

Patienter, der havde modtaget CZP 200 mg Q2W i kombination med Methotrexate (MTX) i et år og derigennem opnået lav sygdomsaktivitet (LDA)¹, blev indrullet i undersøgelsen. Endnu et års behandling, enten med samme dosis og behandlingsinterval (N=127, 200 mg Q2W + MTX), med samme dosis og en fordobling af behandlingsintervallet (N=127, 200 mg Q4W + MTX) eller placebo (N=84, placebo + MTX) viste, at der ikke var en klinisk meningsfuld forskel mellem de to grupper, der modtog CZP, mens begge grupper viste sig mere effektiv til behandling af RA end placebogruppen (henholdsvis 48,8 % og 53,2 % for standard behandlingsinterval og reduceret behandlingsinterval mod 39,2 % i placebogruppen). [33]

Data for RA tyder således på, at der blandt velbehandlede patienter er mulighed for at forlænge intervallet mellem de enkelte behandlinger, uden at dette resulterer i en forringet behandlingseffekt. Hvorvidt disse data kan ekstrapoleres til psoriasispatienter er uvist.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Alle 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis (secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, adalimumab, guselkumab, infliximab og etanercept) benytter sig af en initialdosis, der er højere end vedligeholdelsesdosis (www.promedicin.dk). Den højere initialdosis har til formål hurtigere at nå en koncentration i blodet, der er forenelig med en behandlingseffekt. Vedligeholdelsesdosis har til formål at bevare denne koncentration, dvs. bevare *steady state*.

¹ LDA (*low disease activity*) er defineret som en sygdomsaktivitetsscore i 28 led på $\leq 3,2$. Sygdomsaktivitetsscoren måles ved brug af erythrocytternes sedimentationshastighed (DAS28-ESR).

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis for CZP hos psoriasispatienter.

Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd

En oversigt baseret på UCB Pharma safety database udgivet i 2015 inkluderer graviditetsudfald af 33 graviditeter, hvor faderen var eksponeret for CZP. Af disse 33 graviditeter resulterede 27 i levendefødte børn, mens 4 resulterede i spontane aborter, 1 resulterede i en induceret abort og 1 resulterede i et dødfødt barn [34].

I et klinisk studie til bedømmelse af certolizumab pegols effekt på sædkvalitetsparametre blev 20 raske mandlige forsøgspersoner randomiseret til at få en enkelt subkutan dosis af 400 mg certolizumab pegol eller placebo. I opfølgingsperioden på 14 uger blev der ikke set nogen effekt af certolizumab pegol på sædkvalitetsparametre sammenlignet med placebo [1].

6 References

- [1] Cimzia SmPC (14/12/2017). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [2] Humira SmPC (26/07/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [3] Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr 13. [Epub ahead of print]
- [4] Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguët V et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr 13. [Epub ahead of print]
- [5] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-66.
- [6] Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *The Journal of dermatology*. 2010;37(4):299-310.
- [7] Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):136-44.
- [8] Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008;58(1), 106-115.
- [9] Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(1):89-95.
- [10] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK 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-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417.
- [11] Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y 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, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431.
- [12] Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606.
- [13] Ciqorin SmPC, bløde kapsler (21/08/2017). Downloaded fra Lægemiddelstyrelsens website (<http://produktresume.dk>)
- [14] Sandimmun Neoral, SmPC, bløde kapsler (29/06/2016). Downloaded fra Lægemiddelstyrelsens website (<http://produktresume.dk>)

- [15] Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228-233
- [16] Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92
- [17] Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1399-1407
- [18] Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):414-417
- [19] Remicade SmPC (26/04/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [20] Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890-1896.
- [21] Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016;388(10061):2763-2774.
- [22] UCB Data on File
- [23] RADS (Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016
- [24] Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M et al. Poster presented at 76th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2018
- [25] Taltz SmPC (19/04/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [26] Cosentyx SmPC (26/04/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [27] Kyntheum SmPC (21/02/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [28] Tremfya SmPC (10/11/2017). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [29] Stelara SmPC (21/02/2018). Downloaded fra EMAs website (<http://www.ema.europa.eu>)
- [30] Smeraglia J, Silva JP, Jones K. Improving the sensitivity and specificity of a bioanalytical assay for the measurement of certolizumab pegol. *Bioanalysis.* 2017 Aug;9(16):1217-1226
- [31] Porter C et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016;116:7-12
- [32] Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180-90.

- [33] Weinblatt ME, Bingham 3rd CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Oct;69(10):1937-1948.
- [34] Clowse ME, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2270-8.

7 Appendices

7.1 Literature search

Table A1.1 Inclusion and exclusion criteria for literature related to Clinical Question 1

| | |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inclusion criteria | <p>Population: Adults with moderate to severe plaque psoriasis</p> <p>Intervention(s): CZP</p> <p>Comparator(s): ADA</p> <p>Outcomes: PASI75, PASI90, DLQI 0-1, SAEs, discontinuations</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: placebo-controlled</p> <p>Language restrictions: English only</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |
| Exclusion criteria | <p>Population:</p> <p>Intervention(s):</p> <p>Comparator(s):</p> <p>Outcomes:</p> <p>Settings (if applicable):</p> <p>Study design:</p> <p>Language restrictions:</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |

Table A1.2 Inclusion and exclusion criteria for literature related to Clinical Question 2

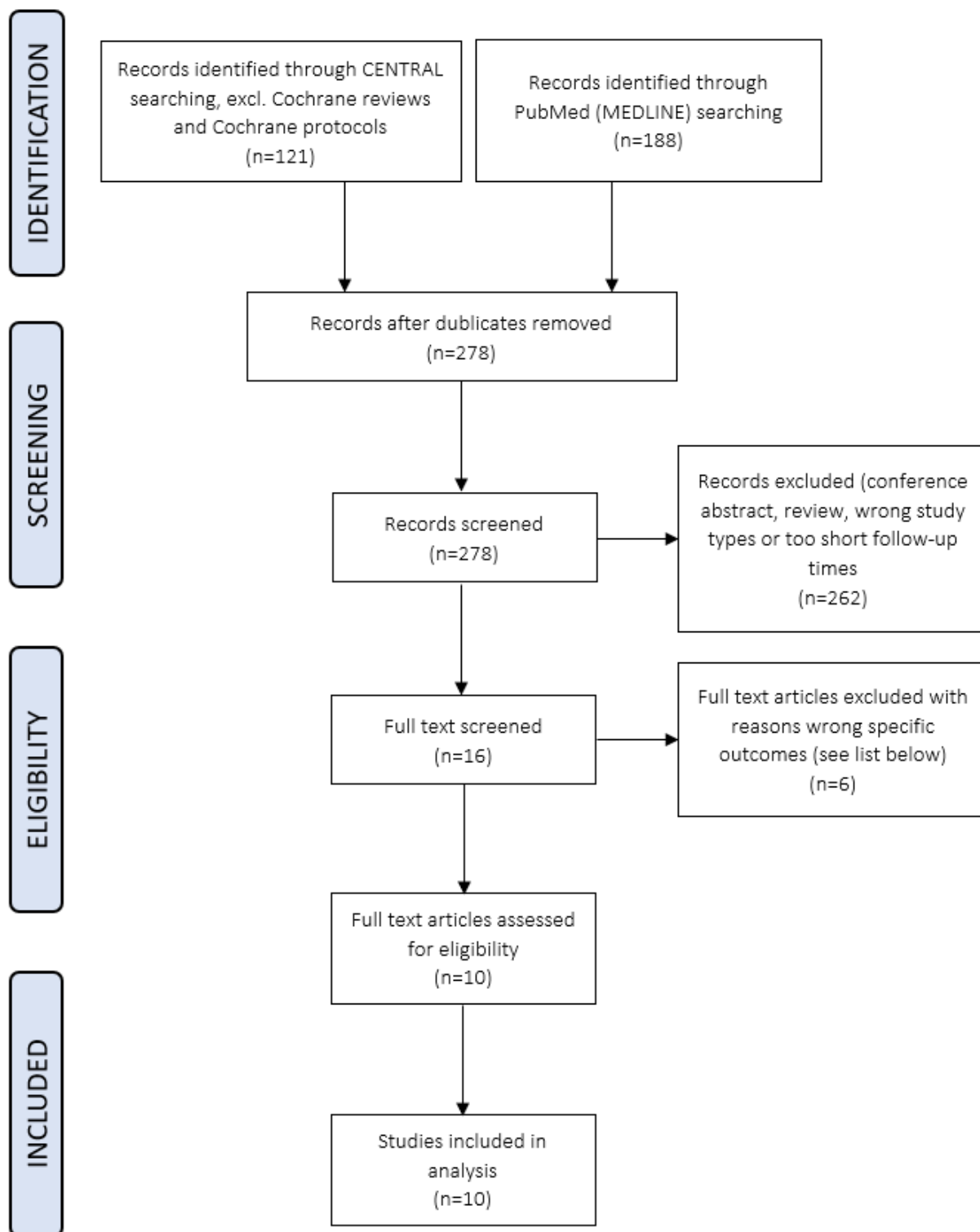
| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inclusion criteria | <p>Population: Pregnant women and women who plan to become pregnant with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2. generation immune modulating treatment</p> <p>Intervention(s): CZP</p> <p>Comparator(s): ADA and cyclosporine</p> <p>Outcomes: placental transfer, efficacy, safety</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: pharmacokinetic, pharmacovigilance, safety,</p> <p>Language restrictions: English only</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |
| Exclusion criteria | <p>Population:</p> <p>Intervention(s):</p> <p>Comparator(s):</p> <p>Outcomes:</p> <p>Settings (if applicable):</p> <p>Study design: case reports</p> <p>Language restrictions:</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |

Table A1.3 Inclusion and exclusion criteria for literature related to Clinical Question 3

| | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Inclusion criteria</p> | <p>Population: Breastfeeding women with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2. generation immune modulating treatment</p> <p>Intervention(s): CZP</p> <p>Comparator(s): ADA and IFX</p> <p>Outcomes: transfer via breastmilk</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: pharmacokinetic, pharmacovigilance, safety,</p> <p>Language restrictions: English only</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |
| <p>Exclusion criteria</p> | <p>Population:</p> <p>Intervention(s):</p> <p>Comparator(s):</p> <p>Outcomes:</p> <p>Settings (if applicable):</p> <p>Study design: case reports</p> <p>Language restrictions:</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p> |

7.2 Prism flow diagram

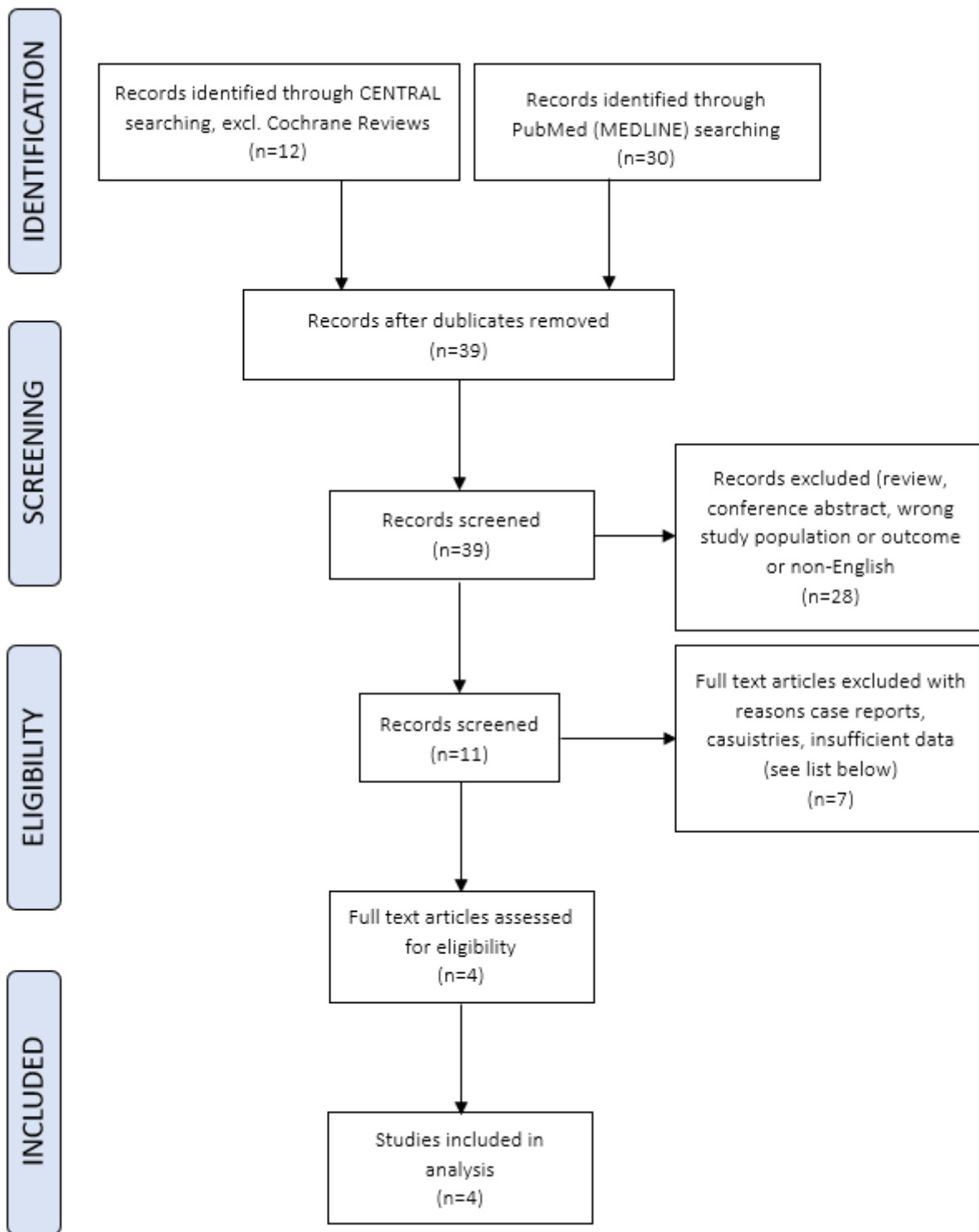
Prism flowdiagram for Klinisk Spørgsmål 1



Liste over artikler ekskluderet efter fuld tekst læsning – Klinisk Spørgsmål 1

- 1: Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, Narbutt J, Philipp S, Spelman L, Weglowska J, Zhang N, Strober B. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1093-1102. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.014. Epub 2017 Mar 11. PubMed PMID: 28291552.
- 2: Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, Philipp S, Spelman L, Zhang N, Strober B. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1562-1574. doi: 10.1111/bjd.15857. Epub 2017 Dec 1. PubMed PMID: 28755394.
- 3: Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Shen YK, You Y, Griffiths CEM. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):132-139. doi: 10.1111/bjd.16008. Epub 2017 Dec 14. PubMed PMID: 28940259.
- 4: Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047521.
- 5: Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):341-50. PubMed PMID: 18058494.
- 6: AW Armstrong, DG Villanueva Quintero, CM Echeverria, Y Gu, M Karunaratne, O Reyes Servin: Body Region Involvement and Quality of Life in Psoriasis: analysis of a Randomized Controlled Trial of Adalimumab. *American journal of clinical dermatology*, 2016, 17(6), 691-699

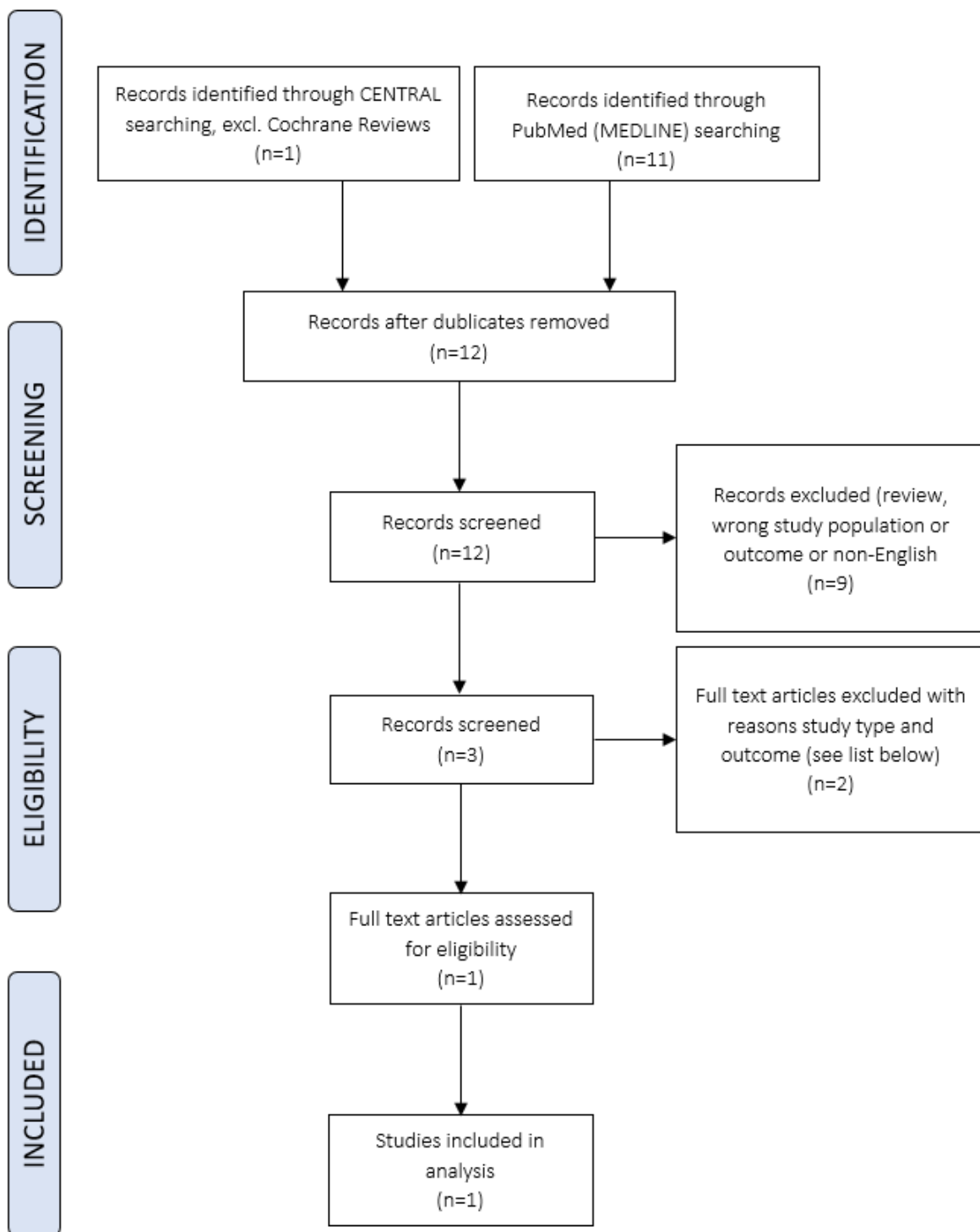
Prism flowdiagram for Klinisk Spørgsmål 2



Liste over artikler ekskluderet efter fuld tekst læsning – Klinisk Spørgsmål 2

- 1: Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P, Seksik P, Marteau P, Lemann M, Colombel JF. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1044-8. doi: 10.1002/ibd.20858. PubMed PMID: 19137604.
- 2: Deepak P, Stobaugh DJ. Maternal and foetal adverse events with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(9):1035-43. doi: 10.1111/apt.12936. Epub 2014 Aug 28. PubMed PMID: 25164260.
- 3: Hoxha A, Calligaro A, Di Poi E, Peccatori S, Favaro M, Del Ross T, Ramonda R, Grava C, Raffeiner B, Ravagni P, De Vita S, Ruffatti A. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A prospective multicentre study. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):169-173. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.03.014. Epub 2016 Jun 22. PubMed PMID: 27344079.
- 4: Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, Kohout P, Shonova O, Lukas M. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):951-8. doi: 10.3109/00365521.2013.812141. Epub 2013 Jul 8. PubMed PMID: 23834232.
- 5: Clowse ME, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, De Cuyper D, Mahadevan U. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189. Epub 2015 Nov 1. PubMed PMID: 26523031.
- 6: Bazzani C, Scrivero R, Andreoli L, Baldissera E, Biggioggero M, Canti V, Gerosa M, Pontikaki I, Ramoni V, Trespidi L, Zatti S, Caporali R, Gorla R, Iannone F, Lojacono A, Meroni P, Montecucco C, Motta M, Sabbadini MG, Valesini G, Tincani A. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5):688-93. Epub 2015 Aug 25. PubMed PMID: 26311348.
- 7: Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017 May;30(3). doi: 10.1111/dth.12454. Epub 2017 Jan 10. PubMed PMID: 28071837.

Prism flowdiagram for Klinisk Spørgsmål 3



Liste over artikler ekskluderet efter fuld tekst læsning – Klinisk Spørgsmål 3

1: Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):696-704. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.040. Epub 2018 May 30. PubMed PMID: 29857090.

2: Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, Chowers Y, Lang A. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):555-8. doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.006. PubMed PMID: 22115374.

7.3 Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2.1a. Main study characteristics for CIMPASI-1

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) *Gottlieb et al, 2018 [3]*

| | |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CIMPASI-1 |
| NCT number | NCT02326298 |
| Objective | To assess the efficacy and safety of Certolizumab pegol in phase III studies |
| Publications – title, author, journal, year | Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D et al Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2018 Apr 13. pii: S0190-9622(18)30525-5 |
| Study type and design | <i>Trial type and status:</i> Ongoing, replicate, phase 3, randomized, double-blinded, multicenter, 144-week studies in outpatient clinics in North America and Europe. <i>Method of randomization:</i> Patients were randomly assigned (2:2:1) to CZP treatment or placebo by use of an interactive voice/web response system. <i>Crossover:</i> After week 16 patients, the PASI response was used to determine possible crossover (see <i>Intervention</i> below for details). <i>Blinding:</i> The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment until week 48. Injections during the first 48 weeks of the study were administered by study personnel who were not involved in any other study procedures. |
| Follow-up time | 48 weeks of double blind treatment (reported here) Ongoing open label safety extension until 144 weeks (not reported here) |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Criteria as defined on www.clinicaltrials.gov <i>Inclusion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Provided informed consent • Adult men or women ≥ 18 years • Chronic plaque psoriasis for at least 6 months • Baseline psoriasis activity and severity index ≥ 12 and body surface area $\geq 10\%$ and Physician's Global Assessments score ≥ 3 • Candidate for systemic psoriasis therapy and/or phototherapy and/or chemophototherapy • Other protocol-defined inclusion criteria may apply <i>Exclusion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrodermic, guttate, generalized pustular form of psoriasis • History of current, chronic, or recurrent infections of viral, bacterial, or fungal origin as described in the protocol • Congestive heart failure • History of a lymphoproliferative disorder including lymphoma or current signs and symptoms suggestive of lymphoproliferative disease • Concurrent malignancy or a history of malignancy as described in the protocol • History of, or suspected, demyelinating disease of the central nervous system (e.g., multiple sclerosis or optic neuritis) |

| | <ul style="list-style-type: none"> Female subjects who are breastfeeding, pregnant, or plan to become pregnant during the study or within 5 months following last dose of study drug (in Czech Republic and Germany) and within 3 months for all other countries. Male subjects who are planning a partner pregnancy during the study or within 10 weeks following the last dose of study drug Any other condition which, in the Investigator's judgment, would make the subject unsuitable for participation in the study Other protocol-defined exclusion criteria may apply | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------------|--|--|-----|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|------------|------------|-----------------------------------------|--|--|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------------|---------|-----------|-----------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|--------------------|-------------|-------------|------------------|--|--|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-----------|------|--|--|--------------------|-----------|-----------|-------------|---------|---------|-------------|--|--|-----------|-----------|-----------|-------------|---------|---------|
| Intervention | <p><i>Intervention:</i> Subcutaneous treatment with CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W (after loading dose of CZP 400 mg at weeks 0, 2, and 4), or placebo Q2W until Week 16 (Initial Treatment Period). At Week 16, CZP treated patients achieving 50% reduction in PASI continued treatment through to week 48 (Maintenance Period).</p> <p><i>Crossover/escape arm/withdrawal:</i> Placebo-treated patients who were PASI 50 responders but PASI 75 nonresponders ($\geq 50\%$ but $< 75\%$ reduction in PASI) at Week 16 received CZP 200 mg Q2W (after loading doses of CZP 400 mg at Weeks 16, 18, and 20). PASI 50 nonresponders at Week 16 entered the Escape Arm of the study and received open-label CZP 400 mg Q2W. PASI 50 nonresponders at Weeks 32, 40, or 48 were withdrawn from the study.</p> <p><i>Number of participants:</i> 234 were randomized in CIMPASI-1</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Baseline characteristics for placebo and CZP 200 mg Q2W.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (N=51)</th> <th>CZP 200 mg Q2W (N=95)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Demographics</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td>47.9 ± 12.8</td> <td>44.5 ± 13.1</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>35 (68.6)</td> <td>67 (70.5)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg), mean ± SD</td> <td>95.2 ± 19.5</td> <td>92.6 ± 21.0</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²), mean ± SD</td> <td>32.2 ± 6.8</td> <td>31.1 ± 7.3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Baseline Disease Characteristics</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis at screening (years), mean ± SD</td> <td>18.5 ± 12.9</td> <td>16.6 ± 12.3</td> </tr> <tr> <td>Concurrent PsA (self-reported), n (%)</td> <td>4 (7.8)</td> <td>10 (10.5)</td> </tr> <tr> <td>PASI, mean ± SD</td> <td>19.8 ± 7.5</td> <td>20.1 ± 8.2</td> </tr> <tr> <td>DLQI, mean ± SD</td> <td>13.9 ± 8.3</td> <td>13.3 ± 7.4</td> </tr> <tr> <td>BSA (%), mean ± SD</td> <td>26.1 ± 16.1</td> <td>25.4 ± 16.9</td> </tr> <tr> <td>PGA score, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3: moderate</td> <td>35 (68.6)</td> <td>62 (65.3)</td> </tr> <tr> <td> 4: severe</td> <td>16 (31.4)</td> <td>33 (34.7)</td> </tr> <tr> <td>Any systemic psoriasis treatment, n (%)</td> <td>36 (70.6)</td> <td>66 (69.5)</td> </tr> <tr> <td>Prior biologic use^a, n (%)</td> <td>15 (29.4)</td> <td>30 (31.6)</td> </tr> <tr> <td> Type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> anti-TNF-α</td> <td>10 (19.6)</td> <td>19 (20.0)</td> </tr> <tr> <td> anti-IL-17A</td> <td>3 (5.9)</td> <td>8 (8.4)</td> </tr> <tr> <td> Number used</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1 therapy</td> <td>13 (25.5)</td> <td>22 (23.2)</td> </tr> <tr> <td> 2 therapies</td> <td>2 (3.9)</td> <td>8 (8.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aPatients may have had exposure to >1 prior biologic but ≤ 2 per exclusion criteria</p> | | Placebo (N=51) | CZP 200 mg Q2W (N=95) | Demographics | | | Age | 47.9 ± 12.8 | 44.5 ± 13.1 | Male, n (%) | 35 (68.6) | 67 (70.5) | Weight (kg), mean ± SD | 95.2 ± 19.5 | 92.6 ± 21.0 | BMI (kg/m ²), mean ± SD | 32.2 ± 6.8 | 31.1 ± 7.3 | Baseline Disease Characteristics | | | Duration of psoriasis at screening (years), mean ± SD | 18.5 ± 12.9 | 16.6 ± 12.3 | Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 4 (7.8) | 10 (10.5) | PASI, mean ± SD | 19.8 ± 7.5 | 20.1 ± 8.2 | DLQI, mean ± SD | 13.9 ± 8.3 | 13.3 ± 7.4 | BSA (%), mean ± SD | 26.1 ± 16.1 | 25.4 ± 16.9 | PGA score, n (%) | | | 3: moderate | 35 (68.6) | 62 (65.3) | 4: severe | 16 (31.4) | 33 (34.7) | Any systemic psoriasis treatment, n (%) | 36 (70.6) | 66 (69.5) | Prior biologic use ^a , n (%) | 15 (29.4) | 30 (31.6) | Type | | | anti-TNF- α | 10 (19.6) | 19 (20.0) | anti-IL-17A | 3 (5.9) | 8 (8.4) | Number used | | | 1 therapy | 13 (25.5) | 22 (23.2) | 2 therapies | 2 (3.9) | 8 (8.4) |
| | Placebo (N=51) | CZP 200 mg Q2W (N=95) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age | 47.9 ± 12.8 | 44.5 ± 13.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male, n (%) | 35 (68.6) | 67 (70.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight (kg), mean ± SD | 95.2 ± 19.5 | 92.6 ± 21.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI (kg/m ²), mean ± SD | 32.2 ± 6.8 | 31.1 ± 7.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline Disease Characteristics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis at screening (years), mean ± SD | 18.5 ± 12.9 | 16.6 ± 12.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 4 (7.8) | 10 (10.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI, mean ± SD | 19.8 ± 7.5 | 20.1 ± 8.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DLQI, mean ± SD | 13.9 ± 8.3 | 13.3 ± 7.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA (%), mean ± SD | 26.1 ± 16.1 | 25.4 ± 16.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA score, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3: moderate | 35 (68.6) | 62 (65.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4: severe | 16 (31.4) | 33 (34.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Any systemic psoriasis treatment, n (%) | 36 (70.6) | 66 (69.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior biologic use ^a , n (%) | 15 (29.4) | 30 (31.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Type | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| anti-TNF- α | 10 (19.6) | 19 (20.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| anti-IL-17A | 3 (5.9) | 8 (8.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number used | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 therapy | 13 (25.5) | 22 (23.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 therapies | 2 (3.9) | 8 (8.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Coprimary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI75 responder rate at week 16 PGA 0/1 responder rate at week 16 <p><i>Secondary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI90 responder rate at week 16 DLQI change from baseline at week 16 PASI75 responder rate at week 48 PGA 0/1 responder rate at week 48 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <i>Safety data</i> Safety was assessed via treatment-emergent adverse events (TEAEs). |
| Method of analysis | Logistic regression models were used to analyze Week 16 PASI 75, PGA 0/1, and PASI 90 responder rates. An analysis of covariance (ANCOVA) model was used to analyze DLQI change from Baseline at Week 16 |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1b. Main study characteristics for CIMPASI-2

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) *Gottlieb et al, 2018 [3]*

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CIMPASI-2 |
| NCT number | NCT02326272 |
| Objective | To assess the efficacy and safety of Certolizumab pegol in phase III studies |
| Publications – title, author, journal, year | Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D et al Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2018 Apr 13. pii: S0190-9622(18)30525-5 |
| Study type and design | <i>Trial type and status:</i> Ongoing, replicate, phase 3, randomized, double-blinded, multicenter, 144-week studies in outpatient clinics in North America and Europe. <i>Method of randomization:</i> Patients were randomly assigned (2:2:1) to CZP treatment or placebo by use of an interactive voice/web response system. <i>Crossover:</i> After week 16 patients, the PASI response was used to determine possible crossover (see <i>Intervention</i> below for details). <i>Blinding:</i> Investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment until week 48. Injections during the first 48 weeks of the study were administered by study personnel who were not involved in any other study procedures. |
| Follow-up time | 48 weeks of double blind treatment (reported here) Ongoing open label safety extension until 144 weeks (not reported here) |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Criteria as defined on www.clinicaltrials.gov <i>Inclusion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Provided informed consent • Adult men or women >= 18 years • Chronic plaque psoriasis for at least 6 months • Baseline psoriasis activity and severity index >= 12 and body surface area >= 10 % and Physician's Global Assessments score >= 3 • Candidate for systemic psoriasis therapy and/or phototherapy and/or chemophototherapy • Other protocol-defined inclusion criteria may apply <i>Exclusion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrodermic, guttate, generalized pustular form of psoriasis • History of current, chronic, or recurrent infections of viral, bacterial, or fungal origin as described in the protocol • Congestive heart failure |

| | <ul style="list-style-type: none"> • History of a lymphoproliferative disorder including lymphoma or current signs and symptoms suggestive of lymphoproliferative disease • Concurrent malignancy or a history of malignancy as described in the protocol • History of, or suspected, demyelinating disease of the central nervous system (e.g., multiple sclerosis or optic neuritis) • Female subjects who are breastfeeding, pregnant, or plan to become pregnant during the study or within 3 months following last dose of study drug. Male subjects who are planning a partner pregnancy during the study or within 10 weeks following the last dose • Any other condition which, in the Investigator's judgment, would make the subject unsuitable for participation in the study • Other protocol-defined exclusion criteria may apply | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------------|--|--|-----|-----------------|-----------------|-------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|--|--|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|----------|-----------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|-----------------|------------------|--|--|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-----------|------|--|--|--------------------|----------|-----------|-------------|---------|---------|-------------|--|--|-----------|-----------|-----------|-------------|---------|-----------|
| Intervention | <p><i>Intervention:</i> Subcutaneous treatment with CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W (after loading dose of CZP 400 mg at weeks 0, 2, and 4), or placebo Q2W until Week 16 (Initial Treatment Period). At Week 16, CZP treated patients achieving 50% reduction in PASI continued treatment through to week 48 (Maintenance Period).</p> <p><i>Crossover/escape arm/withdrawal:</i> Placebo-treated patients who were PASI 50 responders but PASI 75 nonresponders ($\geq 50\%$ but $< 75\%$ reduction in PASI) at Week 16 received CZP 200 mg Q2W (after loading doses of CZP 400 mg at Weeks 16, 18, and 20). PASI 50 nonresponders at Week 16 entered the Escape Arm of the study and received open-label CZP 400 mg Q2W. PASI 50 nonresponders at Weeks 32, 40, or 48 were withdrawn from the study.</p> <p><i>Number of participants:</i> 227 were randomized for CIMPASI-2</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Baseline characteristics for placebo and CZP 200 mg Q2W.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (N=49)</th> <th>CZP 200 mg Q2W (N=91)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Demographics</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td>43.3 \pm 14.5</td> <td>46.7 \pm 13.3</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>26 (53.1)</td> <td>58 (63.7)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg), mean \pm SD</td> <td>87.1 \pm 26.4</td> <td>97.8 \pm 25.6</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²), mean \pm SD</td> <td>30.2 \pm 8.0</td> <td>32.8 \pm 8.3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Baseline Disease Characteristics</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD</td> <td>15.4 \pm 12.2</td> <td>18.8 \pm 13.5</td> </tr> <tr> <td>Concurrent PsA (self-reported), n (%)</td> <td>9 (18.4)</td> <td>22 (24.2)</td> </tr> <tr> <td>PASI, mean \pm SD</td> <td>17.3 \pm 5.3</td> <td>18.4 \pm 5.9</td> </tr> <tr> <td>DLQI, mean \pm SD</td> <td>12.9 \pm 7.3</td> <td>15.2 \pm 7.2</td> </tr> <tr> <td>BSA (%), mean \pm SD</td> <td>20.0 \pm 9.5</td> <td>21.4 \pm 12.2</td> </tr> <tr> <td>PGA score, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3: moderate</td> <td>37 (75.5)</td> <td>66 (72.5)</td> </tr> <tr> <td> 4: severe</td> <td>12 (24.5)</td> <td>25 (27.5)</td> </tr> <tr> <td>Any systemic psoriasis treatment, n (%)</td> <td>36 (73.5)</td> <td>65 (71.4)</td> </tr> <tr> <td>Prior biologic use^a, n (%)</td> <td>14 (28.6)</td> <td>32 (35.2)</td> </tr> <tr> <td> Type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> anti-TNF-α</td> <td>9 (18.4)</td> <td>22 (24.2)</td> </tr> <tr> <td> anti-IL-17A</td> <td>2 (4.1)</td> <td>8 (8.8)</td> </tr> <tr> <td> Number used</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1 therapy</td> <td>11 (22.4)</td> <td>22 (24.2)</td> </tr> <tr> <td> 2 therapies</td> <td>3 (6.1)</td> <td>10 (11.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aPatients may have had exposure to >1 prior biologic but ≤ 2 per exclusion criteria</p> | | Placebo (N=49) | CZP 200 mg Q2W (N=91) | Demographics | | | Age | 43.3 \pm 14.5 | 46.7 \pm 13.3 | Male, n (%) | 26 (53.1) | 58 (63.7) | Weight (kg), mean \pm SD | 87.1 \pm 26.4 | 97.8 \pm 25.6 | BMI (kg/m ²), mean \pm SD | 30.2 \pm 8.0 | 32.8 \pm 8.3 | Baseline Disease Characteristics | | | Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD | 15.4 \pm 12.2 | 18.8 \pm 13.5 | Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 9 (18.4) | 22 (24.2) | PASI, mean \pm SD | 17.3 \pm 5.3 | 18.4 \pm 5.9 | DLQI, mean \pm SD | 12.9 \pm 7.3 | 15.2 \pm 7.2 | BSA (%), mean \pm SD | 20.0 \pm 9.5 | 21.4 \pm 12.2 | PGA score, n (%) | | | 3: moderate | 37 (75.5) | 66 (72.5) | 4: severe | 12 (24.5) | 25 (27.5) | Any systemic psoriasis treatment, n (%) | 36 (73.5) | 65 (71.4) | Prior biologic use ^a , n (%) | 14 (28.6) | 32 (35.2) | Type | | | anti-TNF- α | 9 (18.4) | 22 (24.2) | anti-IL-17A | 2 (4.1) | 8 (8.8) | Number used | | | 1 therapy | 11 (22.4) | 22 (24.2) | 2 therapies | 3 (6.1) | 10 (11.0) |
| | Placebo (N=49) | CZP 200 mg Q2W (N=91) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age | 43.3 \pm 14.5 | 46.7 \pm 13.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male, n (%) | 26 (53.1) | 58 (63.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight (kg), mean \pm SD | 87.1 \pm 26.4 | 97.8 \pm 25.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI (kg/m ²), mean \pm SD | 30.2 \pm 8.0 | 32.8 \pm 8.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline Disease Characteristics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD | 15.4 \pm 12.2 | 18.8 \pm 13.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 9 (18.4) | 22 (24.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI, mean \pm SD | 17.3 \pm 5.3 | 18.4 \pm 5.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DLQI, mean \pm SD | 12.9 \pm 7.3 | 15.2 \pm 7.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA (%), mean \pm SD | 20.0 \pm 9.5 | 21.4 \pm 12.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA score, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3: moderate | 37 (75.5) | 66 (72.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4: severe | 12 (24.5) | 25 (27.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Any systemic psoriasis treatment, n (%) | 36 (73.5) | 65 (71.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior biologic use ^a , n (%) | 14 (28.6) | 32 (35.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Type | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| anti-TNF- α | 9 (18.4) | 22 (24.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| anti-IL-17A | 2 (4.1) | 8 (8.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number used | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 therapy | 11 (22.4) | 22 (24.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 therapies | 3 (6.1) | 10 (11.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Coprimary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 responder rate at week 16 • PGA 0/1 responder rate at week 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><i>Secondary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI90 responder rate at week 16 • DLQI change from baseline at week 16 • PASI75 responder rate at week 48 • PGA 0/1 responder rate at week 48 <p><i>Safety data</i></p> <p>Safety was assessed via treatment-emergent adverse events (TEAEs).</p> |
| Method of analysis | Logistic regression models were used to analyze Week 16 PASI 75, PGA 0/1, and PASI 90 responder rates. An analysis of covariance (ANCOVA) model was used to analyze DLQI change from Baseline at Week 16 |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1c Main study characteristics for CIMPACT

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT)

Lebwohl et al, 2018 [4]

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CIMPACT |
| NCT number | NCT02346240 |
| Objective | Assess safety and efficacy of certolizumab in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis |
| Publications – title, author, journal, year | Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C et al Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT) <i>Am Acad Dermatol.</i> 2018 Apr 13. pii: S0190-9622(18)30526-7 |
| Study type and design | <p><i>Trial type and status:</i> Ongoing phase 3, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled and single-blind active-controlled trial</p> <p><i>Crossover and re-randomization:</i> After week 16, patients were re-randomized and the PASI response was used to determine possible crossover (see Intervention for details).</p> <p><i>Randomization and blinding:</i> Patients were randomized 3:3:1:3 to CZP (two doses), placebo or Etanercept (ETN). Double-blinded CZP and placebo treatments were administered subcutaneously at the study site by study personnel not involved in any other study procedures; and Study drug kits were distributed based on the subject's interactive voice/web response system-assigned randomization number; the randomization schedule was produced by an independent biostatistician</p> |
| Follow-up time | 48 weeks of double blind treatment (reported here) Ongoing open label safety extension (not reported here) |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p>Criteria as defined on www.clinicaltrials.gov</p> <p><i>Inclusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Provided informed consent • Adult men or women \geq 18 years • Chronic plaque psoriasis for at least 6 months • Baseline psoriasis activity and severity index \geq 12 and body surface area \geq 10 % and Physician's Global Assessments score \geq 3 • Candidate for systemic psoriasis therapy and/or phototherapy and/or chemophototherapy • Other protocol-defined inclusion criteria may apply |

| | <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrodermic, guttate, generalized pustular form of psoriasis • History of current, chronic, or recurrent infections of viral, bacterial, or fungal origin as described in the protocol • Congestive heart failure • History of a lymphoproliferative disorder including lymphoma or current signs and symptoms suggestive of lymphoproliferative disease • Concurrent malignancy or a history of malignancy as described in the protocol • History of, or suspected, demyelinating disease of the central nervous system (e.g., multiple sclerosis or optic neuritis) • Female subjects who are breastfeeding, pregnant, or plan to become pregnant during the study or within 5 months following last dose of study drug in the UK, Czech Republic, Germany, and France, and within 3 months for all other countries. Male subjects who are planning a partner pregnancy during the study or within 5 months following the last dose in France and within 10 weeks in all other countries • Any other condition which, in the Investigator's judgment, would make the subject unsuitable for participation in the study • Other protocol-defined exclusion criteria may apply | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|------------------------|---------------------|--|--|-----|-----------------|-----------------|-------------|-----------|------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------|--|--|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------|-----------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|--|--|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-----------|
| <p>Intervention</p> | <p><i>Intervention:</i> Subcutaneous treatment with CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W (after loading dose of CZP 400 mg at weeks 0, 2, and 4), or placebo Q2W until Week 16 or ETN 50 mg twice-weekly for 12 weeks followed by a 4-week wash out (Initial Treatment Period).</p> <p><i>Re-randomization and maintenance period:</i> At Week 16, patients achieving $\geq 75\%$ reduction in PASI were re-randomized (2:2:1) from CZP 400 mg Q2W to CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W, or placebo and from CZP 200 mg Q2W to CZP 400 mg Q4W, CZP 200 mg Q2W, or placebo for the 32-week Maintenance Period. Placebo-treated PASI 75 responders continued placebo for the Maintenance Period, and ETN-treated PASI 75 responders were re-randomized (2:1) to CZP 200 mg Q2W (after 400 mg loading dose at Weeks 16, 18, and 20) or placebo.</p> <p><i>Escape arm:</i> PASI 75 nonresponders at Week 16 entered an Escape Arm and received treatment with CZP 400 mg Q2W.</p> <p><i>Number of participants:</i> 559 patients were randomized. Completion rates were similar among treatment groups; $>90\%$ of randomized patients completed Week 16 and $>90\%$ of Week 16 PASI75 responders who entered the Maintenance Phase completed Week 48.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Baseline characteristics</p> | <p>Baseline characteristics for placebo and CZP 200 mg Q2W.</p> <table border="1" data-bbox="486 1422 1426 1993"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (N=57)</th> <th>CZP 200 mg Q2W (N=165)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Demographics</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td>46.5 \pm 12.5</td> <td>46.7 \pm 13.5</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>34 (59.6)</td> <td>113 (68.5)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg), mean \pm SD</td> <td>93.7 \pm 29.7</td> <td>89.7 \pm 20.6</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²), mean \pm SD</td> <td>31.2 \pm 8.5</td> <td>29.8 \pm 6.1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Baseline Disease Characteristics</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD</td> <td>18.9 \pm 12.9</td> <td>19.5 \pm 13.2</td> </tr> <tr> <td>Concurrent PsA (self-reported), n (%)</td> <td>12 (21.1)</td> <td>27 (16.4)</td> </tr> <tr> <td>PASI, mean \pm SD</td> <td>19.1 \pm 7.1</td> <td>21.4 \pm 8.8</td> </tr> <tr> <td>DLQI, mean \pm SD</td> <td>13.2 \pm 7.6</td> <td>12.8 \pm 7.0</td> </tr> <tr> <td>BSA (%), mean \pm SD</td> <td>24.3 \pm 13.8</td> <td>28.1 \pm 16.7</td> </tr> <tr> <td>PGA score, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3: moderate</td> <td>40 (70.2)</td> <td>114 (69.1)</td> </tr> <tr> <td> 4: severe</td> <td>17 (29.8)</td> <td>51 (30.9)</td> </tr> <tr> <td>Prior biologic use^a, n (%)</td> <td>11 (19.3)</td> <td>44 (26.7)</td> </tr> </tbody> </table> | | Placebo (N=57) | CZP 200 mg Q2W (N=165) | Demographics | | | Age | 46.5 \pm 12.5 | 46.7 \pm 13.5 | Male, n (%) | 34 (59.6) | 113 (68.5) | Weight (kg), mean \pm SD | 93.7 \pm 29.7 | 89.7 \pm 20.6 | BMI (kg/m ²), mean \pm SD | 31.2 \pm 8.5 | 29.8 \pm 6.1 | Baseline Disease Characteristics | | | Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD | 18.9 \pm 12.9 | 19.5 \pm 13.2 | Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 12 (21.1) | 27 (16.4) | PASI, mean \pm SD | 19.1 \pm 7.1 | 21.4 \pm 8.8 | DLQI, mean \pm SD | 13.2 \pm 7.6 | 12.8 \pm 7.0 | BSA (%), mean \pm SD | 24.3 \pm 13.8 | 28.1 \pm 16.7 | PGA score, n (%) | | | 3: moderate | 40 (70.2) | 114 (69.1) | 4: severe | 17 (29.8) | 51 (30.9) | Prior biologic use ^a , n (%) | 11 (19.3) | 44 (26.7) |
| | Placebo (N=57) | CZP 200 mg Q2W (N=165) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age | 46.5 \pm 12.5 | 46.7 \pm 13.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male, n (%) | 34 (59.6) | 113 (68.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight (kg), mean \pm SD | 93.7 \pm 29.7 | 89.7 \pm 20.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI (kg/m ²), mean \pm SD | 31.2 \pm 8.5 | 29.8 \pm 6.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline Disease Characteristics | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis at screening (years), mean \pm SD | 18.9 \pm 12.9 | 19.5 \pm 13.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Concurrent PsA (self-reported), n (%) | 12 (21.1) | 27 (16.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI, mean \pm SD | 19.1 \pm 7.1 | 21.4 \pm 8.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DLQI, mean \pm SD | 13.2 \pm 7.6 | 12.8 \pm 7.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA (%), mean \pm SD | 24.3 \pm 13.8 | 28.1 \pm 16.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA score, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3: moderate | 40 (70.2) | 114 (69.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4: severe | 17 (29.8) | 51 (30.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior biologic use ^a , n (%) | 11 (19.3) | 44 (26.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| | Type | | |
| | anti-TNF- α | 5 (8.8) | 4 (2.4) |
| | anti-IL-17A | 8 (14.0) | 38 (23.0) |
| | Anti-IL-12/23 | 1 (1.8) | 5 (3.0) |
| | ^a Patients may have had exposure to >1 prior biologic but \leq 2 per exclusion criteria | | |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Primary endpoint</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 responder rate for both CZP doses versus placebo at Week 12. <p><i>Secondary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 responder rate versus placebo at Week 16 • PGA 0/1 responder rate versus placebo at Weeks 12 and 16 • PASI 90 responder rate versus placebo at Weeks 12 and 16 • PASI 75 responder rate versus ETN at Week 12 • PASI 75 responder rates at Week 48 for patients achieving PASI 75 at Week 16 <p><i>Safety data</i></p> <p>Safety was assessed by treatment-emergent adverse events</p> | | |
| Method of analysis | PASI 75, PGA 0/1, and PASI 90 responder rates were analyzed using a logistic regression model with fixed effects for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no). Imputation of missing data was performed using the MCMC method for multiple imputation during the Initial Period and nonresponder imputation during the Maintenance Period. | | |
| Subgroup analyses | N/A | | |

Table A2.1d Main study characteristics for CHAMPION

Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION).

Saurat et al, 2008 [5]

| | |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CHAMPION |
| NCT number | NCT00235820 |
| Objective | To compare a biologic agent with methotrexate, a traditional systemic agent, to define clearly the role of biologics in psoriasis. |
| Publications – title, author, journal, year | Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):558-66. |
| Study type and design | This was a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to compare adalimumab subcutaneous injections with oral methotrexate and with placebo in patients with moderate to severe psoriasis. Eligible patients were randomized in a 2 : 2 : 1 ratio to receive one of three treatments - adalimumab, methotrexate or placebo - for 16 weeks. Patient numbers were centrally assigned by an interactive voice-response system in consecutive order. No crossover was allowed. Patients, investigators, study site personnel and sponsors were unaware of treatment assignments. |
| Follow-up time | Safety assessments, including adverse events, standard laboratory tests and vital signs, were assessed throughout the study and spanned a period through 70 days after last treatment |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <i>Inclusion Criteria</i> |

| | <ul style="list-style-type: none"> • Subject was age 18 or older and in good health (Investigator discretion) with a recent stable medical history who has had a diagnosis of psoriasis for at least 12 months and stable moderate to severe chronic plaque psoriasis • Subject is a candidate for systemic therapy or phototherapy and has active psoriasis despite treatment with topical agents. • Subject was able and willing to self-administer sc injections or had available qualified person(s) to administer sc injections. • Male subjects must have been vasectomized or practicing birth control. <p><i>Exclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous systemic anti-TNF therapy. • Prior use of MTX. • Known hypersensitivity to the constituents of adalimumab. • Systemic therapy for psoriasis for at least 4 weeks prior to Baseline; except for biologic therapies, which must be discontinued at least 12 weeks prior to enrollment. • Topical psoriasis therapy for at least 2 weeks prior to Baseline, except for non-corticosteroid shampoos, bland (no alpha or beta hydroxy) emollients and low potency topical corticosteroids on the palms, soles, face, inframammary area, and groin only. • Use of tanning beds, excessive sun exposure, or phototherapy (UVB, UVA), for at least 2 weeks prior to Baseline. • Use of PUVA for at least 4 weeks prior to Baseline. • Use of oral or injectable corticosteroids during the study. <ul style="list-style-type: none"> • Subject considered by the investigator, for any reason, to be an unsuitable candidate for the study. • Female subject who is pregnant or breast feeding or considering becoming pregnant. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|-----|-----|-----|----------|------|------|------|---------------|------|------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------------|------|------|------|-------------------------------------------|------|------|------|--------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|--|--|--|-----------------------|-----|-----|-----|------------------------------|------|------|------|--------------------|------|------|------|
| Intervention | <p>Adalimumab 40 mg Q2W following an 80 mg dose (N=108) MTX 7.5 to 25 mg once daily (N=110) Placebo injections every other week after 2 injections at baseline (adalimumab), placebo capsules once weekly (MTX) (N=53)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Baseline demographic and clinical characteristics of all randomized patients (N=271). From Saurat et al, 2008</p> <table border="1" data-bbox="496 1339 1401 1688"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Placebo (n = 53)</th> <th>Methotrexate (n = 110)</th> <th>Adalimumab (n = 108)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>40.7 ± 11.4</td> <td>41.6 ± 12.0</td> <td>42.9 ± 12.6</td> </tr> <tr> <td>Age ≥ 65 years (%)</td> <td>1.9</td> <td>4.5</td> <td>5.6</td> </tr> <tr> <td>Male (%)</td> <td>66.0</td> <td>66.4</td> <td>64.8</td> </tr> <tr> <td>Caucasian (%)</td> <td>92.5</td> <td>95.5</td> <td>95.4</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>82.6 ± 19.9</td> <td>83.1 ± 17.5</td> <td>81.7 ± 20.0</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis (years)</td> <td>18.8 ± 8.7</td> <td>18.9 ± 10.2</td> <td>17.9 ± 10.1</td> </tr> <tr> <td>BSA affected by psoriasis (%)</td> <td>28.4 ± 16.1</td> <td>32.4 ± 20.6</td> <td>33.6 ± 19.9</td> </tr> <tr> <td>Patients with psoriatic arthritis (%)</td> <td>20.8</td> <td>17.3</td> <td>21.3</td> </tr> <tr> <td>Previous systemic and/or phototherapy (%)</td> <td>90.4</td> <td>87.2</td> <td>82.2</td> </tr> <tr> <td>PASI (range)</td> <td>19.2 ± 6.9 (6.5–38.1)</td> <td>19.4 ± 7.4 (9.3–46.6)</td> <td>20.2 ± 7.5 (10.4–52.9)</td> </tr> <tr> <td>Physician's global assessment (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Very severe psoriasis</td> <td>3.8</td> <td>5.5</td> <td>8.4</td> </tr> <tr> <td> Moderate to severe psoriasis</td> <td>58.5</td> <td>41.8</td> <td>43.0</td> </tr> <tr> <td> Moderate psoriasis</td> <td>37.7</td> <td>52.7</td> <td>47.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>PASI index ranges from 0 to 72, with 0 indicating no psoriasis and 72 indicating severe disease. *Values are mean ± SD unless otherwise noted. BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.</p> | Characteristic | Placebo (n = 53) | Methotrexate (n = 110) | Adalimumab (n = 108) | Age (years) | 40.7 ± 11.4 | 41.6 ± 12.0 | 42.9 ± 12.6 | Age ≥ 65 years (%) | 1.9 | 4.5 | 5.6 | Male (%) | 66.0 | 66.4 | 64.8 | Caucasian (%) | 92.5 | 95.5 | 95.4 | Weight (kg) | 82.6 ± 19.9 | 83.1 ± 17.5 | 81.7 ± 20.0 | Duration of psoriasis (years) | 18.8 ± 8.7 | 18.9 ± 10.2 | 17.9 ± 10.1 | BSA affected by psoriasis (%) | 28.4 ± 16.1 | 32.4 ± 20.6 | 33.6 ± 19.9 | Patients with psoriatic arthritis (%) | 20.8 | 17.3 | 21.3 | Previous systemic and/or phototherapy (%) | 90.4 | 87.2 | 82.2 | PASI (range) | 19.2 ± 6.9 (6.5–38.1) | 19.4 ± 7.4 (9.3–46.6) | 20.2 ± 7.5 (10.4–52.9) | Physician's global assessment (%) | | | | Very severe psoriasis | 3.8 | 5.5 | 8.4 | Moderate to severe psoriasis | 58.5 | 41.8 | 43.0 | Moderate psoriasis | 37.7 | 52.7 | 47.7 |
| Characteristic | Placebo (n = 53) | Methotrexate (n = 110) | Adalimumab (n = 108) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age (years) | 40.7 ± 11.4 | 41.6 ± 12.0 | 42.9 ± 12.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age ≥ 65 years (%) | 1.9 | 4.5 | 5.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male (%) | 66.0 | 66.4 | 64.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Caucasian (%) | 92.5 | 95.5 | 95.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight (kg) | 82.6 ± 19.9 | 83.1 ± 17.5 | 81.7 ± 20.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis (years) | 18.8 ± 8.7 | 18.9 ± 10.2 | 17.9 ± 10.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA affected by psoriasis (%) | 28.4 ± 16.1 | 32.4 ± 20.6 | 33.6 ± 19.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patients with psoriatic arthritis (%) | 20.8 | 17.3 | 21.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Previous systemic and/or phototherapy (%) | 90.4 | 87.2 | 82.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI (range) | 19.2 ± 6.9 (6.5–38.1) | 19.4 ± 7.4 (9.3–46.6) | 20.2 ± 7.5 (10.4–52.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physician's global assessment (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Very severe psoriasis | 3.8 | 5.5 | 8.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moderate to severe psoriasis | 58.5 | 41.8 | 43.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moderate psoriasis | 37.7 | 52.7 | 47.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | <p>The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving at least a 75% improvement in PASI75 after 16 weeks. Secondary endpoints included PASI90, PASI100 and PGA at week 16. Safety was assessed at all visits through week 16. State the primary and secondary outcomes of the study.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Method of analysis | <p>All efficacy analyses were ITT analyses. Nonresponder imputation was used for the primary efficacy analysis and for secondary efficacy analyses, categorical variables. The</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | superiority of adalimumab vs. placebo was tested using the Cochrane–Mantel–Haenszel (CMH) test, with stratification by country. All statistical tests were two-sided with a significance level of 0.05. |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1e Main study characteristics for Asahina et al, 2010.

Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from Phase II/III randomized controlled trial

Asahina et al, 2010 [6]

| | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | N/A |
| NCT number | NCT00338754 |
| Objective | The objective was to evaluate the efficacy and safety of three different dosing regimens of adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis over a 24-week period |
| Publications – title, author, journal, year | Asahina A, Nakagawa H, Etoh T et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. J Dermatol. 2010 Apr;37(4):299-310. |
| Study type and design | A multicenter, prospective, Phase II / III, placebo-controlled study. Patients were randomized 1:1:1:1 to adalimumab in three different doses or placebo. No crossover was allowed. No information is provided on method of randomization. |
| Follow-up time | After study completion, patients were eligible to rollover in to a 28-week extension study during which all patients received adalimumab. Safety data were collected during the treatment period until week 24 or until 70 days after the last dose of study drug for patients who terminated early or did not enroll in the open-label evaluation |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subject was age 20 or older and in good health (Investigator discretion) with a recent stable medical history. • Subject had a clinical diagnosis of psoriasis for at least 6 months, and had moderate to severe plaque psoriasis <p><i>Exclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subject had previously received anti-TNF therapy. • Subject cannot discontinue systemic therapies and/or topical therapies for the treatment of psoriasis and cannot avoid UVA, UVB or PUVA phototherapy • Subject is taking or requires oral or injectable corticosteroids • Subject considered by the investigator, for any reason, to be an unsuitable candidate for the study • Female subject who is pregnant or breast-feeding or considering becoming pregnant |
| Intervention | Adalimumab 40 mg eow (N=38) Adalimumab 40 mg eow starting at week 2 with a loading dose of adalimumab 80 mg at week 0 (N=43) Adalimumab 80 mg eow (n=42) (iv) placebo eow (N=46) |
| Baseline characteristics | Relevant characteristics are listed in the Table below. Only treatment group relevant for comparative analysis are included here |

| | 40 mg eow + loading dose (n = 43) | Placebo (n = 46) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Age, years | 44.2 ± 14.32 | 43.9 ± 10.75 |
| Male, n (%) | 35 (81.4) | 41 (89.1) |
| Weight [†] , kg | 67.4 ± 9.94 | 71.3 ± 15.28 |
| Duration of psoriasis, years | 14.0 ± 7.36 | 15.5 ± 8.83 |
| Family history of psoriasis, n (%) | 2 (4.7) | 4 (8.7) |
| BSA, % | 48.3 ± 19.57 | 46.7 ± 19.98 |
| BSA, n (%) | | |
| <10% | 0 | 0 |
| 10–29% | 9 (20.9) | 10 (21.7) |
| 30–49% | 14 (32.6) | 17 (37.0) |
| ≥50% | 20 (46.5) | 19 (41.3) |
| PASI score | 30.24 ± 10.946 | 29.10 ± 11.767 |
| PASI score, n (%) | | |
| <12 | 0 | 0 |
| 12–19 | 10 (23.3) | 14 (30.4) |
| 20–29 | 11 (25.6) | 13 (28.3) |
| ≥30 | 22 (51.2) | 19 (41.3) |
| PGA | 4.1 ± 0.67 | 3.9 ± 0.67 |
| PGA, n (%) | | |
| “Clear” | 0 | 0 |
| “Minimal” | 0 | 0 |
| “Mild” | 0 | 0 |
| “Moderate” | 8 (18.6) | 13 (28.3) |
| “Severe” | 24 (55.8) | 25 (54.3) |
| “Very Severe” | 11 (25.6) | 8 (17.4) |
| Currently swollen, tender or stiff joints, n (%) | 11 (25.6) | 13 (28.3) |
| Topical treatment received within 6 months before screening, n (%) | 41 (95.3) | 44 (95.7) |
| Corticosteroids | 37 (86.0) | 39 (84.8) |
| Vitamin D ₃ analogs | 31 (72.1) | 39 (84.8) |
| Phototherapy received within 6 months before screening, n (%) | 10 (23.3) | 19 (41.3) |
| Systemic therapy of non-biologics received within 6 months before screening, n (%) | 18 (41.9) | 17 (37.0) |
| *P < 0.05. Values are shown as mean ± standard deviation unless specified otherwise. | | |
| Primary and secondary endpoints | The primary efficacy endpoint was the percentage of patients achieving a 75% or greater improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75) score at week 16. Secondary endpoints were percentages of patients achieving PASI 50, PASI 75, PASI 90, and PGA of “clear” or “minimal”. | |
| Method of analysis | Primary and secondary efficacy analyses were conducted for the full analysis set population. All statistical tests were to be two-tailed with the significance level set at P = 0.05. Primary efficacy analysis was the comparison of each adalimumab treatment group vs placebo for the percentage of responders at week 16 using the Fisher exact test. Secondary efficacy analyses using the Fisher exact test. | |
| Subgroup analyses | N/A | |

Table A2.1f Main study characteristics for X-PLORE

A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis

Gordon et al, 2015 [7]

| | |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | X-PLORE |
| NCT number | NCT01483599 |
| Objective | To evaluate the efficacy and safety of guselkumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. |
| Publications – title, author, journal, year | Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis N Engl J Med 2015; 373:136-44. |
| Study type and design | <i>Trial type:</i> 52-week, phase 2, dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator trial, conducted at 31 sites in North America and 12 sites in Europe <i>Method of randomization:</i> at baseline patients were randomly assigned to receive subcutaneously administered placebo, one of five guselkumab regimens or adalimumab. <i>Crossover:</i> At week 16, patients in the placebo group crossed over to receive guselkumab at a dose of 100 mg every 8 weeks (see <i>Intervention</i> below for details). <i>Blinding:</i> Adalimumab was not administered in a blinded, placebo-controlled manner; however, to ensure objectivity, all efficacy assessments were performed by an evaluator at each study site who was unaware of the study-group assignments. |
| Follow-up time | 40 weeks treatment phase and a follow-up phase through 1 year (weeks 40 to 52) |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <i>Inclusion:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of plaque-type psoriasis with or without psoriatic arthritis for at least 6 months prior to first administration of any study agent • Must be a candidate for phototherapy or systemic treatment for psoriasis (either new to treatment or having had previous treatment) • Must be considered, in the opinion of the investigator, suitable candidates for adalimumab therapy • If a woman, she must be postmenopausal, or if premenopausal, she must be either surgically sterile, practicing a highly effective method of birth control, or not heterosexually active during the study and for 5 months after receiving the last dose of study drug • If a man, he must agree to use a double-barrier method of birth control (or must have been surgically sterilized) and to not donate sperm during the study and for 5 months after receiving the last dose of study drug. <i>Exclusion:</i> <ul style="list-style-type: none"> • History of or current signs or symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, hematological, gastrointestinal, endocrine, pulmonary, cardiac, neurologic, cerebral, or psychiatric disease • Has a contra-indication to anti-TNF therapy • Has a history of chronic or recurrent infectious disease • Has a nonplaque form of psoriasis or has drug-induced psoriasis • Has been previously treated with adalimumab • Has received any therapeutic agent directly targeted to IL-12, IL-17, or IL-23, (including but not limited to ustekinumab, briakinumab [ABT-874], AIN457, and SCH900222) within 6 months of the first administration of study agent. |
| Intervention | At baseline, 293 patients were randomly assigned to receive subcutaneously administered placebo (42 patients), one of five guselkumab regimens (5 mg at weeks 0 and 4 and every 12 weeks thereafter [41 patients], 15 mg every 8 weeks [41 patients], 50 |

| | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| | mg at weeks 0 and 4 and every 12 weeks thereafter [42 patients], 100 mg every 8 weeks [42 patients], or 200 mg at weeks 0 and 4 and every 12 weeks thereafter [42 patients]), or adalimumab (80 mg at week 0 and 40 mg at week 1 and every other week thereafter through week 39 [43 patients]). At week 16, patients in the placebo group crossed over to receive guselkumab at a dose of 100 mg every 8 weeks. | | | |
| Baseline characteristics | | Placebo Group (N = 42) | Guselkumab Groups (N = 208) | Adalimumab Group (N = 43) |
| | Characteristic | | | |
| | Median age — yr | 46.5 | 44.0 | 50.0 |
| | Male sex — no. (%) | 28 (67) | 149 (72) | 30 (70) |
| | White race — no. (%)† | 39 (93) | 189 (91) | 39 (91) |
| | Weight — kg | 93.6±22.62 | 90.7±22.34 | 91.6±19.88 |
| | Duration of psoriasis — yr | 18.0±13.30 | 18.5±12.17 | 19.3±12.79 |
| | Involvement of body-surface area — % | 27.5±19.26 | 24.6±14.48 | 26.8±16.80 |
| | PASI score | 21.8±9.98 | 20.9±8.05 | 20.2±7.58 |
| | PGA score — no. (%) | | | |
| | 3 | 22 (52) | 116 (56) | 24 (56) |
| | 4 | 19 (45) | 81 (39) | 14 (33) |
| | 5 | 1 (2) | 11 (5) | 4 (9) |
| | Psoriatic arthritis — no. (%) | 12 (29) | 52 (25) | 11 (26) |
| | Scalp psoriasis — no. (%) | 41 (98) | 192 (92) | 39 (91) |
| | Previous treatment — no. (%) | | | |
| | Conventional systemic therapy¶ | 21 (50) | 109 (52) | 17 (40) |
| | Biologic agent | 15 (36) | 85 (41) | 26 (60) |
| | Conventional systemic therapy or biologic agent¶ | 27 (64) | 148 (71) | 30 (70) |
| | Topical agent | 41 (98) | 200 (96) | 42 (98) |
| | Phototherapy** | 21 (50) | 109 (52) | 24 (56) |
| | Psoralen plus ultraviolet A therapy | 9 (21) | 49 (24) | 12 (28) |
| | | <p>* Plus–minus values are means ±SD.</p> <p>† Race was self-reported.</p> <p>¶ Conventional systemic therapies included psoralen plus ultraviolet A therapy, methotrexate, acitretin, and cyclosporine.</p> <p> Biologic agents included ustekinumab, etanercept, infliximab, efalizumab, alefacept, and briakinumab.</p> <p>** Phototherapy included ultraviolet B therapy and psoralen plus ultraviolet A therapy.</p> | | |
| Primary and secondary endpoints | <p>Primary endpoint: The primary endpoint was the proportion of patients with a PGA score of 0 or 1 at week 16 in each guselkumab group, as compared with the proportion in the placebo group.</p> <p>Secondary endpoint: Major prespecified secondary end points were the proportion of patients with at least a 75% improvement from baseline in the PASI score at week 16 and the change in the DLQI</p> | | | |

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | score from baseline to week 16. An additional prespecified secondary endpoint was the difference (with 95% confidence intervals) between the proportion of patients with a PGA score of 0 or 1 at weeks 16 and 40 in each guselkumab group and the proportion in the adalimumab group. |
| Method of analysis | The primary endpoint and other key binary end points associated with PGA and PASI scores at week 16 were analyzed on an intention-to-treat basis. Data were compared with the use of the Cochran–Mantel–Haenszel chisquare test for binary variables and analysis of covariance with the van der Waerden normal scores for continuous variables. Differences in response rates between the guselkumab groups and adalimumab group and the corresponding 95% confidence intervals were calculated, with stratification according to baseline weight (≤ 90 kg vs. >90 kg), at weeks 16 and 40. Adverse events were summarized in two time periods: week 0 to week 16 and week 16 to week 52. |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1g Main study characteristics for REVEAL

Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial
Menter et al, 2008 [8]

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | REVEAL |
| NCT number | NCT00237887 |
| Objective | To evaluate clinical efficacy and safety of adalimumab for moderate to severe psoriasis and investigate continuous versus interrupted therapy |
| Publications – title, author, journal, year | Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial J Am Acad Dermatol. 2008; 58(1):106-15 |
| Study type and design | <i>Type:</i> 52-week, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter study, conducted in 67 centers in the United States and 14 centers in Canada, consisting of 3 treatment periods (periods A, B, and C, respectively) <i>Method of randomization:</i> Patients were randomized by center via an interactive voice response system. In period A, patients were randomized 2:1 to receive subcutaneous injections of adalimumab or placebo <i>Crossover:</i> After week 16 and week 33, the PASI response was used to determine possible crossover (see <i>Intervention</i> below for details). <i>Blinding:</i> Adalimumab- and placebo-filled syringes were identically labeled and packaged and self-administered by patients. To maintain the blind design, patients who were originally randomized in period A to receive placebo and were eligible for period C continued to receive adalimumab (40 mg eow) in a blinded fashion. The treatment code for both periods A and C remained blinded until the end of the study. |
| Follow-up time | 48 weeks treatment period. Adverse event data were collected during the study and through 70 days after the last dose of study drug, including the 70 days after rerandomization to placebo in period C. |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <i>Inclusion</i> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 18 and in good health (Investigator discretion) with a recent stable medical history. • clinical diagnosis of psoriasis for at least 6 months, moderate to severe plaque psoriasis. |

| | <ul style="list-style-type: none"> • Able and willing to self-administer subcutaneous injections or had available qualified person(s) to administer subcutaneous injections <p><i>Exclusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous treatment with anti-TNF therapy. • Unable to discontinue systemic therapies and/or topical therapies for the treatment of psoriasis and unable to avoid UVB or PUVA phototherapy • Unable to avoid excessive sun exposure • Takes or requires oral or injectable corticosteroids • Unsuitable candidate for the study (investigator discretion) • Pregnancy or breast-feeding or considering becoming pregnant | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------------|------------|------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------|------------|------------|----------------------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------|-------------|------------|--|--|----------|------------|------------|--------|------------|------------|-------------|----------|----------|--------------------------------------|--|--|-----------------|------------|------------|--------------|-----------|------------|----------------------|-----------|------------|
| Intervention | <p>In period A, patients were randomized 2:1 to receive subcutaneous injections of: (1) an initial dose of adalimumab (80 mg) at week 0 followed by adalimumab (40 mg) every other week (eow) beginning at week 1 and through week 15; or (2) placebo injections at week 0 and placebo eow beginning at week 1 and through week 15.</p> <p>Patients from either treatment arm in period A who achieved a 75% or greater PASI (PASI 75) response rate at week 16 were eligible to continue in the open-label portion of the study (period B). To maintain the blind at week 16, placebo-treated patients of period A received adalimumab (80 mg) (two injections of adalimumab [40 mg]) and adalimumab-treated patients received two injections of placebo at week 16. Starting at week 17 and continuing through week 31, all patients received open-label adalimumab (40 mg eow). Patients achieving less than PASI 75 scores at week 16 were eligible to enter a separate, open-label extension study of adalimumab (40 mg eow). Patients who achieved PASI 75 scores at week 33 were eligible to continue into period C. Of these, patients who were originally randomized to active therapy in period A were rerandomized in a 1:1 ratio to receive adalimumab or placebo. The same procedure for randomizing patients in period A was used for rerandomization for patients continuing into period C. At week 33, patients who achieved at least PASI 50 but less than PASI 75 response were eligible to enroll in the open-label extension study; patients with less than PASI 50 response were discontinued.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="486 1261 1150 1339">Characteristic</th> <th data-bbox="1150 1261 1329 1339">Placebo (n = 398)</th> <th data-bbox="1329 1261 1511 1339">Adalimumab (n = 814)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="486 1339 1150 1379">Age, mean (SD), y</td> <td data-bbox="1150 1339 1329 1379">45.4 (13.4)</td> <td data-bbox="1329 1339 1511 1379">44.1 (13.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1379 1150 1420">Male, n (%)</td> <td data-bbox="1150 1379 1329 1420">257 (64.6)</td> <td data-bbox="1329 1379 1511 1420">546 (67.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1420 1150 1460">Caucasian, n (%)</td> <td data-bbox="1150 1420 1329 1460">359 (90.2)</td> <td data-bbox="1329 1420 1511 1460">742 (91.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1460 1150 1500">Weight, mean (SD), kg</td> <td data-bbox="1150 1460 1329 1500">94.1 (23.0)</td> <td data-bbox="1329 1460 1511 1500">92.3 (23.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1500 1150 1541">Duration of psoriasis, mean (SD), y</td> <td data-bbox="1150 1500 1329 1541">18.4 (11.94)</td> <td data-bbox="1329 1500 1511 1541">18.1 (11.91)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1541 1150 1581">History of PsA, n (%)</td> <td data-bbox="1150 1541 1329 1581">113 (28.4)</td> <td data-bbox="1329 1541 1511 1581">224 (27.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1581 1150 1621">BSA affected, mean (SD), %</td> <td data-bbox="1150 1581 1329 1621">25.6 (14.76)</td> <td data-bbox="1329 1581 1511 1621">25.8 (15.51)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1621 1150 1662">PASI score, mean (SD)</td> <td data-bbox="1150 1621 1329 1662">18.8 (7.09)</td> <td data-bbox="1329 1621 1511 1662">19.0 (7.08)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1662 1150 1702">PGA, n (%)</td> <td data-bbox="1150 1662 1329 1702"></td> <td data-bbox="1329 1662 1511 1702"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1702 1150 1742"> Moderate</td> <td data-bbox="1150 1702 1329 1742">220 (55.3)</td> <td data-bbox="1329 1702 1511 1742">417 (51.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1742 1150 1783"> Severe</td> <td data-bbox="1150 1742 1329 1783">155 (38.9)</td> <td data-bbox="1329 1742 1511 1783">346 (42.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1783 1150 1823"> Very severe</td> <td data-bbox="1150 1783 1329 1823">23 (5.8)</td> <td data-bbox="1329 1783 1511 1823">51 (6.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1823 1150 1863">Previous psoriasis treatment*, n (%)</td> <td data-bbox="1150 1823 1329 1863"></td> <td data-bbox="1329 1823 1511 1863"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1863 1150 1904"> Topical therapy</td> <td data-bbox="1150 1863 1329 1904">290 (72.9)</td> <td data-bbox="1329 1863 1511 1904">618 (75.9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1904 1150 1944"> Phototherapy</td> <td data-bbox="1150 1904 1329 1944">59 (14.8)</td> <td data-bbox="1329 1904 1511 1944">138 (17.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1944 1150 1984"> Systemic nonbiologic</td> <td data-bbox="1150 1944 1329 1984">88 (22.1)</td> <td data-bbox="1329 1944 1511 1984">188 (23.1)</td> </tr> </tbody> </table> | Characteristic | Placebo (n = 398) | Adalimumab (n = 814) | Age, mean (SD), y | 45.4 (13.4) | 44.1 (13.2) | Male, n (%) | 257 (64.6) | 546 (67.1) | Caucasian, n (%) | 359 (90.2) | 742 (91.2) | Weight, mean (SD), kg | 94.1 (23.0) | 92.3 (23.0) | Duration of psoriasis, mean (SD), y | 18.4 (11.94) | 18.1 (11.91) | History of PsA, n (%) | 113 (28.4) | 224 (27.5) | BSA affected, mean (SD), % | 25.6 (14.76) | 25.8 (15.51) | PASI score, mean (SD) | 18.8 (7.09) | 19.0 (7.08) | PGA, n (%) | | | Moderate | 220 (55.3) | 417 (51.2) | Severe | 155 (38.9) | 346 (42.5) | Very severe | 23 (5.8) | 51 (6.3) | Previous psoriasis treatment*, n (%) | | | Topical therapy | 290 (72.9) | 618 (75.9) | Phototherapy | 59 (14.8) | 138 (17.0) | Systemic nonbiologic | 88 (22.1) | 188 (23.1) |
| Characteristic | Placebo (n = 398) | Adalimumab (n = 814) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, mean (SD), y | 45.4 (13.4) | 44.1 (13.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male, n (%) | 257 (64.6) | 546 (67.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Caucasian, n (%) | 359 (90.2) | 742 (91.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight, mean (SD), kg | 94.1 (23.0) | 92.3 (23.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis, mean (SD), y | 18.4 (11.94) | 18.1 (11.91) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| History of PsA, n (%) | 113 (28.4) | 224 (27.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA affected, mean (SD), % | 25.6 (14.76) | 25.8 (15.51) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI score, mean (SD) | 18.8 (7.09) | 19.0 (7.08) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moderate | 220 (55.3) | 417 (51.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe | 155 (38.9) | 346 (42.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Very severe | 23 (5.8) | 51 (6.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Previous psoriasis treatment*, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Topical therapy | 290 (72.9) | 618 (75.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phototherapy | 59 (14.8) | 138 (17.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Systemic nonbiologic | 88 (22.1) | 188 (23.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Systemic biologic | 53 (13.3) | 97 (11.9) |
| | Laser | 0 | 1 (0.1) |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Primary endpoint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the short- and long-term clinical efficacy, safety, and tolerability of adalimumab. <p><i>Additional investigations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Investigation of whether continuous therapy with adalimumab would provide superior results when compared with interrupted dosing. <p><i>Efficacy endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Percentage of patients achieving PASI 75 response at week 16 relative to baseline. percentage of patients losing an adequate response after week 33 and on or before week 52. <p><i>Safety data</i> was assessed via adverse events</p> | | |
| Method of analysis | <p>The primary efficacy analyses were conducted on the intention-to-treat (ITT) population. All statistical tests were two-sided and conducted at a significance level of .05. Descriptive statistics were provided for demographic, efficacy, and safety parameters. Continuous variables were compared between treatment groups using one-way analysis of variance and categorical variables were analyzed using the Fisher exact test, except for the two primary efficacy variables, for which the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for center effect was used. Time to loss of adequate response was analyzed using the log rank test. The secondary efficacy end points in each period were ranked a priori, and the fixed-sequence closed-testing procedure was then applied for testing these end points. This closed-testing procedure was applied to periods A and C separately. Comparisons of the percentages of patients experiencing an AE between the adalimumab and placebo groups were performed using the Fisher's exact test.</p> | | |
| Subgroup analyses | N/A | | |

Table A2.1h Main study characteristics for Cai et al, 2016

Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study
Cai et al, 2016 [9]

| | |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | N/A |
| NCT number | NCT01646073 |
| Objective | To evaluate the efficacy and safety of treatment with the systemic TNF- α inhibitor, adalimumab, for Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. |
| Publications – title, author, journal, year | Cai L, Gu J, Zheng J et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):89-95. |
| Study type and design | A phase 3, multicentre study involving a 30-day screening period followed by a 12-week, double-blind, placebo-controlled Period A, a subsequent 12-week, open-label Period B, followed by a 70-day follow-up visit after the final dose of the study drug. Patients in Period A were randomized 4 : 1 to receive adalimumab 40 mg every-other-week (following a single 80 mg dose), or matching placebo. All patients in Period B received adalimumab 40 mg every-other-week starting at week 13, following a single, |

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>blinded dose at week 12 of adalimumab 80 mg (for patients randomized to placebo in Period A) or matching placebo (for patients randomized to adalimumab in Period A). Dose groups in Period B are identified by the drug received in Periods A and B; that is, adalimumab/adalimumab or placebo/adalimumab.</p> <p>An interactive voice/web response system determined patient randomization.</p> <p>All AbbVie personnel with direct oversight</p> <p>The investigator, study-site personnel, patient and sponsor remained blinded to each patient's treatment throughout the 12-week blinded period of the study.</p> |
| Follow-up time | Patients were followed 70 days after the final dose of the study drug. |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis of psoriasis for at least 6 months. • Must have stable plaque psoriasis for at least 2 months before screening and baseline visits. • Participant must have a Psoriasis Area Severity Index score greater than or equal to 10 at the baseline visit. • Participant must have moderate to severe plaque Psoriasis, defined by Body Surface Area involvement greater than or equal to 10% at the baseline visit. • Participant must have a Physicians Global Assessment of at least moderate disease at baseline visit. <p><i>Exclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of other active skin diseases or skin infections. • Participant has known hypersensitivity to adalimumab or its excipients. • Participant has chronic recurring infections or active tuberculosis. • Participant has demyelinating disease (including myelitis) or neurologic symptoms suggestive of demyelinating disease. • Participant is known to have immune deficiency or is immunocompromised. |
| Intervention | <p>Efficacy was analysed for Period A (12 weeks). For this reason, only intervention of Period A is listed here:</p> <p>Adalimumab 40 mg every-other-week following a single 80 mg dose (N=338)</p> <p>Placebo (N=87)</p> |
| Baseline characteristics | Baseline characteristics for intention to treat, period A population |

| | ITT_A Population | | |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| | Placebo N = 87 | Adalimumab N = 338 | All ITT_A N = 425 |
| Age, years, mean [±SD] | 43.8 [12.45] | 43.1 [11.91] | 43.2 [12.01] |
| Male, n (%) | 58 (66.7) | 254 (75.1) | 312 (73.4) |
| Female, n (%) | 29 (33.3) | 84 (24.9) | 113 (26.6) |
| Weight, kg, mean [±SD] | 67.0 [10.62] | 69.7 [12.43] | 69.2 [12.12] |
| BMI,* kg/m, ² mean [±SD] | 23.6 [2.86] | 24.4 [3.48] | 24.3 [3.38] |
| BMI categories, n (%) | | | |
| <25 (normal weight or less) | 61 (70.1) | 193 (51.4) | 254 (59.8) |
| 25 to <30 (overweight) | 25 (28.7) | 126 (37.3) | 151 (35.5) |
| ≥30 (obese) | 1 (1.1) | 19 (5.6) | 20 (4.7) |
| Nicotine user, n (%) | 32 (36.8) | 111 (32.9) | 143 (33.7) |
| Duration of psoriasis, years, mean [±SD] | 15.8 [10.31] | 14.8 [10.11] | 15.0 [10.15] |
| History of PsA, n (%) | 10 (11.5) | 43 (12.7) | 53 (12.5) |
| Swollen, stiff or tender joints, † n (%) | 8/10 (80.0) | 34/43 (79.1) | 42/53 (79.2) |
| BSA with psoriasis, %, mean [±SD] | 39.3 [22.50] | 42.6 [21.75] | 41.9 [21.92] |
| PASI score (range 0–72), mean [±SD] | 25.6 [10.98] | 28.2 [12.0] | 27.7 [11.83] |
| PGA category ‡ (range 0–5), n (%) | | | |
| Moderate (3) | 57 (65.5) | 214 (63.5) | 271 (63.8) |
| Marked (4) | 28 (32.2) | 110 (32.5) | 138 (32.5) |
| Severe (5) | 2 (2.3) | 14 (4.1) | 16 (3.8) |
| Bodily pain § | 50.1 [8.14] | 49.3 [9.28] | 49.4 [9.05] |
| DLQI score, ¶ mean [±SD] | 13.4 [7.10] | 14.7 [7.10] | 14.5 [7.11] |
| Prior medications for psoriasis; >10% of patients in Period A, n (%) | | | |
| Acitretin | 54 (62.1) | 208 (61.5) | 262 (61.6) |
| Methotrexate | 23 (26.4) | 99 (29.3) | 122 (28.7) |
| Unspecified herbal | 30 (34.5) | 100 (29.6) | 130 (30.6) |
| | <p>*Obesity classification based on World Health Organization 2000 obesity tables. †Present at baseline. Percentage was calculated based on all patients with PsA. ‡No patient had PGA clear, minimal or mild (0,1,2) at baseline. §Measured in the SF-36 Health Status Survey. Scale 0 great effect of pain on health status to 100 no effect. ¶Range 0–30. Effect on a patient's life scores: 0–1 no effect, 2–5 small, 6–10 moderate, 11–20 very large, 21–30 extremely large. BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; ITT_A, intent-to-treat population in Period A; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, Physician's Global Assessment; PsA, psoriatic arthritis; SD, standard deviation.</p> | | |
| Primary and secondary endpoints | The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving at least a 75% reduction in Psoriasis Area Severity Index score (PASI 75) at week 12 relative to the baseline score. Scores for PASI can range from 0 to 72, where higher scores indicate greater psoriasis severity. Secondary endpoints included the proportion of patients achieving PASI 75 at other time points, PASI 90 or PASI 100, and the proportion achieving Physicians Global Assessment (PGA) score of 0 or 1 on a disease severity scale from 0 to 5, where 0 is clear, 1 minimal, 2 mild and ≥3 moderate to severe. | | |
| Method of analysis | Comparison between treatment groups was performed in Period A. Discrete secondary efficacy variables were based on Pearson's chi-squared test except when ≥25% of the cells had expected counts of <5, where a Fisher's exact test was used. Continuous secondary efficacy variables were analysed by analysis of covariance including baseline as a covariate. All statistical tests were two-tailed with a significance | | |

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | level of 0.05. Missing data were handled using non-responder imputation (NRI) for categorical variables and last-observation-carried-forward (LOCF) for continuous variables. |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1i Main study characteristics for VOYAGE 1

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-controlled VOYAGE 1 trial

Blauvelt et al, 2017 [10]

| | |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | VOYAGE 1 |
| NCT number | NCT02207231 |
| Objective | To compare efficacy and safety of guselkumab with adalimumab and placebo in patients with psoriasis treated for 1 year. |
| Publications – title, author, journal, year | Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM 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-controlled VOYAGE 1 trial Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 76(3): 405 - 417 |
| Study type and design | <i>Trial type:</i> phase III, randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled trial conducted at 101 global sites. <i>Method of randomization:</i> Patients were randomized using a permuted block method at baseline in a 2:1:2 ratio to guselkumab 100 mg, placebo or adalimumab. <i>Crossover:</i> at week 16 patients in the placebo group received guselkumab through week 48 <i>Blinding:</i> Central randomization was implemented using an interactive World Wide Web response system (Perceptive Informatics, East Windsor, NJ). To maintain the blind, matching placebos were used. |
| Follow-up time | 48 weeks of double blind treatment (reported here) |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <i>Inclusion criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> • Have a diagnosis of plaque-type psoriasis (with or without psoriatic arthritis) at least 6 months before the first administration of study agent • Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) greater than or equal to (>=) 12 at Screening and at Baseline • Have an Investigator's Global Assessment (IGA) score >=3 at Screening and at Baseline • Have an involved body surface area (BSA) >=10 percent (%) at Screening and at Baseline • Must be a candidate for either systemic therapy or phototherapy for psoriasis <i>Exclusion criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> • Participants with nonplaque forms of psoriasis (for example, erythrodermic, guttate, or pustular) or with current drug-induced psoriasis (for example, a new onset of psoriasis or an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium) • Participants who have ever received guselkumab or adalimumab |

| | <ul style="list-style-type: none"> History or current signs or symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, cardiac, vascular, pulmonary, gastrointestinal, endocrine, neurologic, hematologic, rheumatologic, psychiatric, or metabolic disturbances Has any condition that, in the opinion of the investigator, would make participation not be in the best interest (for example, compromise the well-being) of the participant or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments Is pregnant, nursing, or planning a pregnancy (both men and women) within 5 months following the last administration of study drug | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|------------|------------------------|-----|-----|----------------------|------------------|------------------|-----|------------|------------|------|--|--|-------|------------|------------|-------|-----------|-----------|-------|---------|---------|------------------------|--|--|---------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|--------------------------|--|--|---------------|------------------|------------------|----------------------------------|--|--|---------------|------------------|------------------|----------------|--|--|---------|---|---------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------|--|--|---------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|---------------------|-----------|-----------|------------------|--|--|----------------|------------|------------|--------------|-----------|------------|
| Intervention | <p><i>Intervention:</i> The study comprised an active-comparator period when guselkumab was compared with adalimumab (week 0-48) and a placebo-controlled period (weeks 0-16), after which patients taking placebo crossed over to receive guselkumab through week 48. Patients were randomized to receive guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, 12, and every 8 weeks through week 44; placebo at weeks 0, 4, and 12 followed by guselkumab 100 mg at weeks 16 and 20, and every 8 weeks through week 44; or adalimumab 80 mg at week 0, 40 mg at week 1, and 40 mg every 2 weeks through week 48.</p> <p><i>Number of participants:</i> 837 patients were randomized to receive guselkumab (329 patients), placebo (174 patients) or adalimumab (334 patients).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Patient characteristics</p> <table border="1" data-bbox="486 931 1307 2000"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized patients, n</td> <td>174</td> <td>334</td> </tr> <tr> <td>Age, y Mean \pm SD</td> <td>44.9 \pm 12.90</td> <td>42.9 \pm 12.58</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>119 (68.4)</td> <td>249 (74.6)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>145 (83.3)</td> <td>277 (82.9)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>23 (13.2)</td> <td>47 (14.1)</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>3 (1.7)</td> <td>8 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m²</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean \pm SD</td> <td>28.9 \pm 6.89</td> <td>29.8 \pm 6.48</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>27.3 (24.1-33.1)</td> <td>28.7 (25.2-33.5)</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis, y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean \pm SD</td> <td>17.6 \pm 12.44</td> <td>17.5 \pm 11.91</td> </tr> <tr> <td>Body surface area involvement, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean \pm SD</td> <td>25.8 \pm 15.93</td> <td>27.9 \pm 16.70</td> </tr> <tr> <td>IGA score, 0-4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mild, 2</td> <td>0</td> <td>3 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Moderate, 3</td> <td>131 (75.3)</td> <td>241 (72.2)</td> </tr> <tr> <td>Severe, 4</td> <td>43 (24.7)</td> <td>90 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>PASI score, 0-72</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean \pm SD</td> <td>20.4 \pm 8.74</td> <td>22.4 \pm 8.97</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>17.4 (14.4-23.1)</td> <td>20.0 (16.0-26.1)</td> </tr> <tr> <td>Psoriatic arthritis</td> <td>30 (17.2)</td> <td>62 (18.6)</td> </tr> <tr> <td>Prior treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Topical agents</td> <td>154 (88.5)</td> <td>309 (92.8)</td> </tr> <tr> <td>Phototherapy</td> <td>86 (49.4)</td> <td>180 (53.9)</td> </tr> </tbody> </table> | | Placebo | Adalimumab | Randomized patients, n | 174 | 334 | Age, y Mean \pm SD | 44.9 \pm 12.90 | 42.9 \pm 12.58 | Men | 119 (68.4) | 249 (74.6) | Race | | | White | 145 (83.3) | 277 (82.9) | Asian | 23 (13.2) | 47 (14.1) | Black | 3 (1.7) | 8 (2.4) | BMI, kg/m ² | | | Mean \pm SD | 28.9 \pm 6.89 | 29.8 \pm 6.48 | Median (IQR) | 27.3 (24.1-33.1) | 28.7 (25.2-33.5) | Duration of psoriasis, y | | | Mean \pm SD | 17.6 \pm 12.44 | 17.5 \pm 11.91 | Body surface area involvement, % | | | Mean \pm SD | 25.8 \pm 15.93 | 27.9 \pm 16.70 | IGA score, 0-4 | | | Mild, 2 | 0 | 3 (0.9) | Moderate, 3 | 131 (75.3) | 241 (72.2) | Severe, 4 | 43 (24.7) | 90 (26.9) | PASI score, 0-72 | | | Mean \pm SD | 20.4 \pm 8.74 | 22.4 \pm 8.97 | Median (IQR) | 17.4 (14.4-23.1) | 20.0 (16.0-26.1) | Psoriatic arthritis | 30 (17.2) | 62 (18.6) | Prior treatments | | | Topical agents | 154 (88.5) | 309 (92.8) | Phototherapy | 86 (49.4) | 180 (53.9) |
| | Placebo | Adalimumab | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomized patients, n | 174 | 334 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, y Mean \pm SD | 44.9 \pm 12.90 | 42.9 \pm 12.58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Men | 119 (68.4) | 249 (74.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Race | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| White | 145 (83.3) | 277 (82.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asian | 23 (13.2) | 47 (14.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Black | 3 (1.7) | 8 (2.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI, kg/m ² | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean \pm SD | 28.9 \pm 6.89 | 29.8 \pm 6.48 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median (IQR) | 27.3 (24.1-33.1) | 28.7 (25.2-33.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis, y | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean \pm SD | 17.6 \pm 12.44 | 17.5 \pm 11.91 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body surface area involvement, % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean \pm SD | 25.8 \pm 15.93 | 27.9 \pm 16.70 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IGA score, 0-4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mild, 2 | 0 | 3 (0.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moderate, 3 | 131 (75.3) | 241 (72.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe, 4 | 43 (24.7) | 90 (26.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI score, 0-72 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean \pm SD | 20.4 \pm 8.74 | 22.4 \pm 8.97 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median (IQR) | 17.4 (14.4-23.1) | 20.0 (16.0-26.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Psoriatic arthritis | 30 (17.2) | 62 (18.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior treatments | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Topical agents | 154 (88.5) | 309 (92.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phototherapy | 86 (49.4) | 180 (53.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| | Conventional systemic agents | 92 (52.9) | 215 (64.4) |
| | Biologic agents | 34 (19.5) | 70 (21.0) |
| | DLQI score [0-30], n | 170 | 328 |
| | Mean \pm SD | 13.3 \pm 7.12 | 14.4 \pm 7.29 |
| | PSSD score [0-100], n | 129 | 274 |
| | Symptom score | | |
| | Mean \pm SD | 48.3 \pm 23.77 | 53.9 \pm 25.79 |
| | Sign score | | |
| | Mean \pm SD | 53.6 \pm 20.34 | 58.5 \pm 21.73 |
| Primary and secondary endpoints | Coprimary end points were the proportions of patients achieving an IGA score of cleared/minimal disease (IGA 0/1) and 90% or greater improvement in PASI score from baseline (PASI 90) at week 16 in the guselkumab group compared with placebo. | | |
| Method of analysis | The coprimary end points and binary major secondary end points were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test stratified by investigator site. With a sample size of approximately 750 patients, the power to detect a significant difference was more than 99% for both coprimary end points. Continuous response parameters were compared using an analysis of variance model with investigator site as a covariate. All statistical testing was performed 2-sided ($\alpha = 0.05$). | | |
| Subgroup analyses | N/A | | |

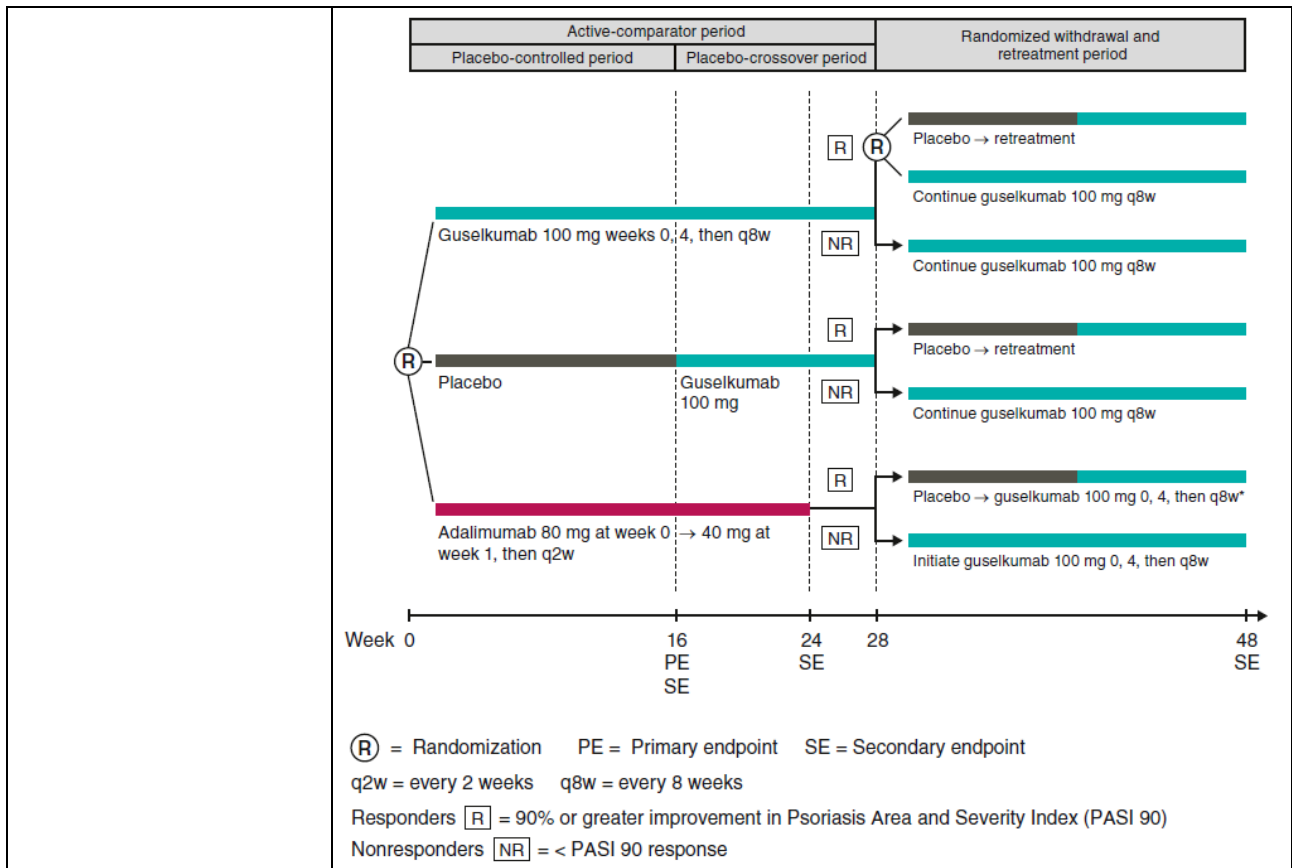
Table A2.1j Main study characteristics for VOYAGE 2

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-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial

Reich et al, 2017 [11]

| | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | VOYAGE 2 |
| NCT number | NCT02207244 |
| Objective | To assess efficacy and safety of guselkumab in moderate to severe psoriasis versus placebo and adalimumab, including interrupted treatment and switching adalimumab nonresponders to guselkumab. |
| Publications – title, author, journal, year | Reich K, Armstrong AW, Foley P 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, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial <i>J Am Acad Dermatol 2017; 76: 418-31</i> |
| Study type and design | VOYAGE 2 was a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and ADA comparator-controlled study investigating the efficacy and safety of guselkumab. The study was conducted from November 2014 to May 2016 and consisted of a placebo-controlled period (weeks 0-16), an active comparator-controlled period (weeks 0-28), and a randomized withdrawal and retreatment period (weeks 28-72). Central randomization occurred using an interactive webbased response system. For intervention design, see below (<i>Intervention</i>). |
| Follow-up time | Study results through week 48 are presented |

| | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p> | <p>Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov</p> <p><i>Inclusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Have a diagnosis of plaque-type psoriasis (with or without psoriatic arthritis) at least 6 months before the first administration of study agent • Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) greater than or equal to (\geq) 12 at Screening and at Baseline • Have an Investigator's Global Assessment (IGA) score \geq3 at Screening and at Baseline • Have an involved body surface area (BSA) \geq10 percent (%) at Screening and at Baseline • Must be a candidate for either systemic therapy or phototherapy for psoriasis <p><i>Exclusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants with nonplaque forms of psoriasis (for example, erythrodermic, guttate, or pustular) or with current drug-induced psoriasis (for example, a new onset of psoriasis or an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium) • Participants who have ever received guselkumab or adalimumab • History or current signs or symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, cardiac, vascular, pulmonary, gastrointestinal, endocrine, neurologic, hematologic, rheumatologic, psychiatric, or metabolic disturbances • Has any condition that, in the opinion of the investigator, would make participation not be in the best interest (for example, compromise the well-being) of the participant or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments • Is pregnant, nursing, or planning a pregnancy (both men and women) within 5 months following the last administration of study drug |
| <p>Intervention</p> | <p>Overview of intervention including dose and dosing schedule are outlined in the figure below. The number of patients randomized for each intervention were 248 for placebo, 496 for guselkumab and 248 for ADA.</p> |



| Baseline characteristics | Relevant baseline characteristics are presented below for ADA and placebo groups | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| | Placebo | Adalimumab |
| Randomized patients, n | 248 | 248 |
| Age, y | | |
| Mean ± SD | 43.3 ± 12.4 | 43.2 ± 11.9 |
| Men | 173 (69.8) | 170 (68.5) |
| Race | | |
| White | 206 (83.1) | 200 (80.6) |
| Asian | 27 (10.9) | 37 (14.9) |
| Black | 8 (3.2) | 5 (2.0) |
| BMI, kg/m ² | | |
| Mean ± SD | 29.6 ± 6.6 | 29.6 ± 6.6 |
| Median (IQR) | 28.4 (25.2-33.4) | 28.3 (25.1-33.1) |
| Duration of psoriasis, y | | |
| Mean ± SD | 17.9 ± 11.9 | 17.6 ± 11.7 |
| Body surface area involvement, % | | |
| Mean ± SD | 28.0 ± 16.5 | 29.1 ± 16.7 |
| IGA score, 0-4 | | |
| Mild, 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Moderate, 3 | 191 (77.0) | 195 (78.6) |
| Severe, 4 | 57 (23.0) | 53 (21.4) |
| PASI score, 0-72 | | |
| Mean ± SD | 21.5 ± 8.0 | 21.7 ± 9.0 |
| Median (IQR) | 19.0 (15.65-25.20) | 19.0 (15.25-25.70) |
| Prior treatments | | |
| Topical agents | 233 (94.0) | 237 (96.0) |
| Phototherapy | 137 (55.2) | 135 (54.7) |
| Conventional systemic agents | 149 (60.1) | 159 (64.1) |
| Biologic agents | 54 (21.8) | 49 (19.8) |

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primary and secondary endpoints | Copriary endpoints were the proportion of patients achieving IGA 0/1 and PASI90 at week 16. Major secondary endpoints included proportion of patients achieving PASI75 and DLQI measurements |
| Method of analysis | All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. The copriary end points and binary major secondary end points were analyzed using a 2-sided Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test (a = 0.05) stratified by investigator site |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.1k Main study characteristics for Gordon et al, 2006

Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study

Gordon et al, 2006 [12]

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | N/A |
| NCT number | N/A |
| Objective | To assess the efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis |
| Publications – title, author, journal, year | Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study <i>J Am Acad Dermatol 2006; 55: 598-606</i> |
| Study type and design | Initial 12-week period of double-blind controlled trial where patients were randomized 1:1:1 to receive subcutaneous injections of (1) 80 mg of ADA at week 0 followed by 40 mg eow (beginning at week 1); (2) 80 mg of ADA at weeks 0 and 1 followed by 40 mg/wk beginning at week 2; or (3) placebo weekly beginning at week 0. Patients who completed the initial 12-week trial were eligible to continue in a 48-week extension trial. Patients who received ADA during the initial study continued their assigned dosages. Patients taking placebo were switched to 80 mg of ADA at week 12, and 40 mg eow beginning at week 13. During the first 12 weeks of the extension trial, patients remained blinded to the frequency of active therapy. During the open-label portion of the study (weeks 25-60), patients in the placebo/eow and eow groups were eligible for dosage escalation (to ADA 40 mg/wk) if they had less than a 50% improvement in PASI score relative to week 0. |
| Follow-up time | 70 days after the last dose of study drug or study discontinuation |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Eligible patients included men and women age 18 years and older with plaque psoriasis of at least 1-year duration and involving 5% or more of their body surface area. Patients had active psoriasis despite topical therapies and were all naive to anti-TNF treatment. Concomitant psoriasis therapies were not allowed except for low- to mid-potency corticosteroids applied topically to the palms, soles, face, and groin. The washout period for prior psoriasis therapies was 2 weeks for topical medications and phototherapy, 4 weeks for nonbiologic systemic therapies, and 12 weeks for biologic therapies. All patients were evaluated before enrollment for latent tuberculosis (TB) with a purified protein derivative test and a chest radiograph evaluation. Patients with a history of neurologic symptoms suggestive of central nervous system demyelinating disease, or with a history of cancer or lymphoproliferative disease (other than successfully treated nonmelanoma skin cancer or localized carcinoma in situ of the |

| | cervix), were excluded. Women of childbearing potential were required to use contraception. The institutional review board at each participating center approved the protocol, and patients provided written informed consent before participation. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------|------------|------------|------------|---------|----|----|----|--------------|----|----|----|-----------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|----|----|----|--------|--|--|--|------------------|---|---|---|------------------------------|----|----|----|
| Intervention | Initial 12-week period Placebo (n=52); ADA (40 mg eow) (n=45); ADA (40 mg/wk) (n=50) 48-week extension period ADA (40 mg eow) (n=92); ADA (40 mg/wk) (n=50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Placebo (n = 52)</th> <th>Adalimumab (40 mg eow) (n = 45)</th> <th>Adalimumab (40 mg/wk) (n = 50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, y</td> <td>43 (20-70)</td> <td>46 (20-71)</td> <td>44 (24-86)</td> </tr> <tr> <td>Male, %</td> <td>65</td> <td>71</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Caucasian, %</td> <td>92</td> <td>89</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Body weight, kg</td> <td>94 (50-147)</td> <td>93 (63-159)</td> <td>99 (42-149)</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis, y</td> <td>19 (1.0-39.9)</td> <td>21 (1.3-57.9)</td> <td>18 (1.7-47.7)</td> </tr> <tr> <td>BSA affected, %</td> <td>28 (7-75)</td> <td>29 (6-58)</td> <td>25 (5-83)</td> </tr> <tr> <td>PASI score</td> <td>16.0 (5.5-40.4)</td> <td>16.7 (5.4-39.0)</td> <td>14.5 (2.3-42.4)</td> </tr> <tr> <td>History of psoriatic arthritis, %</td> <td>31</td> <td>33</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>PGA, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Severe psoriasis</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td> Moderate to severe psoriasis</td> <td>29</td> <td>56</td> <td>42</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>BSA, Body surface area; eow, every other week; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Physician's Global Assessment. Values represent means and ranges unless otherwise specified</i></p> | Characteristic | Placebo (n = 52) | Adalimumab (40 mg eow) (n = 45) | Adalimumab (40 mg/wk) (n = 50) | Age, y | 43 (20-70) | 46 (20-71) | 44 (24-86) | Male, % | 65 | 71 | 66 | Caucasian, % | 92 | 89 | 90 | Body weight, kg | 94 (50-147) | 93 (63-159) | 99 (42-149) | Duration of psoriasis, y | 19 (1.0-39.9) | 21 (1.3-57.9) | 18 (1.7-47.7) | BSA affected, % | 28 (7-75) | 29 (6-58) | 25 (5-83) | PASI score | 16.0 (5.5-40.4) | 16.7 (5.4-39.0) | 14.5 (2.3-42.4) | History of psoriatic arthritis, % | 31 | 33 | 24 | PGA, % | | | | Severe psoriasis | 8 | 9 | 8 | Moderate to severe psoriasis | 29 | 56 | 42 |
| Characteristic | Placebo (n = 52) | Adalimumab (40 mg eow) (n = 45) | Adalimumab (40 mg/wk) (n = 50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, y | 43 (20-70) | 46 (20-71) | 44 (24-86) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male, % | 65 | 71 | 66 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Caucasian, % | 92 | 89 | 90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body weight, kg | 94 (50-147) | 93 (63-159) | 99 (42-149) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of psoriasis, y | 19 (1.0-39.9) | 21 (1.3-57.9) | 18 (1.7-47.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BSA affected, % | 28 (7-75) | 29 (6-58) | 25 (5-83) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PASI score | 16.0 (5.5-40.4) | 16.7 (5.4-39.0) | 14.5 (2.3-42.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| History of psoriatic arthritis, % | 31 | 33 | 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA, % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe psoriasis | 8 | 9 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moderate to severe psoriasis | 29 | 56 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | The primary efficacy analysis was the percentage of patients achieving at least a 75% improvement in PASI score (PASI 75) relative to baseline at week 12 (for the initial, blinded trial) and at week 24 (for the extension trial). A PGA of psoriasis severity also was performed by the physician at the time of patient evaluation. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Method of analysis | The primary efficacy analyses were conducted on all patients who were randomized and received at least one injection of study drug according to the modified intention-to-treat principle. In the analysis of binary response variables (PASI 50, PASI 75, PASI 90, 100% improvement in PASI [PASI 100], and PGA clear and almost clear), a patient with missing data was counted as a nonresponder at that visit. Patients who became eligible for dosage escalation were considered nonresponders in the primary analysis. Safety analyses included all patients who received at least one dose of study medication. All statistical tests were 2-sided and were conducted with an a-level of 0.05. No corrections were made for multiple comparisons. Descriptive statistics were provided for demographic, efficacy, and safety parameters. Continuous variables were compared using an analysis of variance, with weight strata and treatment as factors; discrete variables were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for baseline body weight strata. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subgroup analyses | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table A2.2a Main study characteristics for CRIB

Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study

Mariette et al 2018 [15]

| | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CRIB |
| NCT number | NCT02019602 |
| Objective | To evaluate placental transfer of CZP from CZP-treated pregnant women to their infants |

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Publications – title, author, journal, year | Mariette X, Forger F, Abraham B et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2018; 77:228–233. |
| Study type and design | A prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study |
| Follow-up time | Participating women were followed from pregnancy week ≥ 30 week until 5 weeks ± 5 days after final sample/withdrawal. |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Population as defined on www.clinicaltrials.gov <i>Inclusion criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> • An IRB/IEC approved written Informed Consent form for the maternal subject and her infant(s) is signed and dated by the subject. Where applicable, the written Informed Consent form with respect to the infant(s) is also signed and dated by the holder of parental rights as designated by the maternal subject • Subject is considered reliable and capable of adhering to the protocol and visit schedule according to the judgment of the Investigator • Subject is female ≥ 18 years at the time of informed consent • Subject is ≥ 30 weeks pregnant with a singleton or twins at the time of informed consent • Subject is being treated with CZP per the current approved prescribing Information • Subject started or decided to continue treatment with CZP independently from and prior to participating in this study and in accordance with the treating physician • Subject expects to receive CZP until at least 35 days prior to expected delivery (date of injection counted as Day 1) <p>Additional criteria to be confirmed prior to first sample from infant at Visit 2 (delivery/birth):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subject delivers a live born infant(s) at or near term (≥ 34 weeks gestation) • Subject received CZP within 35 days before delivery (date of injection counted as Day 1) • Subject has not received contraindicated medication <i>Exclusion Criteria</i> <ul style="list-style-type: none"> • Subject has participated in a study of an investigational medicinal product (IMP) or medical device within the previous 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to Screening or is currently participating in another study of an IMP or medical device - unless the study is UCB UP0016 [NCT02154425] or a registry study • Subject has any obstetrical or psychiatric condition, or she or her infant(s) has any medical condition that, in the opinion of the Investigator, could jeopardize or would compromise the subject's ability to participate in this study or the outcome of the pregnancy • Subject has history of chronic alcohol abuse or drug abuse during pregnancy • Subject has any pregnancy-related clinically significant abnormality noted on obstetric ultrasound, or other imaging assessment, or the subject has significant laboratory abnormalities during her pregnancy, as judged by the Investigator • Subject is taking or has taken any medication with strong positive evidence of a human fetal risk of teratogenicity (e.g., methotrexate or leflunomide) during pregnancy • Subject has evidence of a condition suggesting chronic or acute uteroplacental insufficiency such as intrauterine growth restriction, severe maternal hypertensive disorders of pregnancy, or abruption • Subject has a documented history of primary or secondary antiphospholipid syndrome or hypercoagulable state • Subject has received treatment with any biological therapeutic agent, including anti-TNFs other than CZP, during pregnancy |

| | <ul style="list-style-type: none"> • Subject has previously participated in this study • Subject has a positive or indeterminate QuantiFERON®-TB GOLD In Tube test at Screening. In case of indeterminate result, a retest is allowed if time permits; 2 results of indeterminate require exclusion of the subject • Subject with known TB infection, at high risk of acquiring TB infection, or latent TB infection. If tested within the 6 months prior to Screening and the test was negative for TB, and there is no change in the subject's clinical status, nor social, family, or travel history, there is no need for an additional TB testing at Screening | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|------------|-------------|------------------------------------------|--|----------------------|----|-----------------|---|---------------------|---|------------------------------------------------|---|------------------|--|---------|----|-------------------|---|--------------------------------------------|----------------|---------------|-----------|---------------------------------|-------------------|---------------------|----------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|--|----------|----|----------|----|
| Intervention | <p>Pregnant women received CZP as either CZP 200 mg Q2W or CZP 400 mg Q4W, per their prescribers' discretion.</p> <p>Maternal blood samples were collected within 24 hours before or after delivery. Infant blood samples were collected within 24 hours after birth and at weeks 4 and 8 postpartum.</p> <p>A total of 21 women were screened, and 16 of these were enrolled in the study. The remaining 5 failed screening.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Baseline characteristics of mothers and infants</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Median (min, max), unless stated otherwise</th> <th>Mothers (n=16)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>31 (18, 40)</td> </tr> <tr> <td>Mother's indication for CZP treatment, n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Rheumatoid arthritis</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td> Crohn's disease</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td> Psoriatic arthritis</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td> Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Delivery type, n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Vaginal</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td> Caesarean section</td> <td>2</td> </tr> <tr> <th>Median (min, max), unless stated otherwise</th> <th>Infants (n=16)</th> </tr> <tr> <td>Female, n (%)</td> <td>10 (62.5)</td> </tr> <tr> <td>Gestational age at birth, weeks</td> <td>39.9 (37.7, 41.7)</td> </tr> <tr> <td>Weight at birth, kg</td> <td>3.3 (2.6, 4.0)</td> </tr> <tr> <td>Length at birth, cm</td> <td>49.5 (46.0, 55.9)</td> </tr> <tr> <td>Head circumference at birth, cm</td> <td>34.5 (32.5, 37.0)</td> </tr> <tr> <td>Normal APGAR score (7 to 10),^b n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> At 1 min</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td> At 5 min</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aMothers who entered the sampling period. ^bAPGAR scores range from 0 to 10; scores of 7 to 10 are considered normal</p> | Median (min, max), unless stated otherwise | Mothers (n=16) ^a | Age, years | 31 (18, 40) | Mother's indication for CZP treatment, n | | Rheumatoid arthritis | 11 | Crohn's disease | 3 | Psoriatic arthritis | 1 | Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis | 1 | Delivery type, n | | Vaginal | 14 | Caesarean section | 2 | Median (min, max), unless stated otherwise | Infants (n=16) | Female, n (%) | 10 (62.5) | Gestational age at birth, weeks | 39.9 (37.7, 41.7) | Weight at birth, kg | 3.3 (2.6, 4.0) | Length at birth, cm | 49.5 (46.0, 55.9) | Head circumference at birth, cm | 34.5 (32.5, 37.0) | Normal APGAR score (7 to 10), ^b n | | At 1 min | 16 | At 5 min | 16 |
| Median (min, max), unless stated otherwise | Mothers (n=16) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, years | 31 (18, 40) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mother's indication for CZP treatment, n | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rheumatoid arthritis | 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Crohn's disease | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Psoriatic arthritis | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Delivery type, n | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vaginal | 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Caesarean section | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median (min, max), unless stated otherwise | Infants (n=16) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Female, n (%) | 10 (62.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gestational age at birth, weeks | 39.9 (37.7, 41.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight at birth, kg | 3.3 (2.6, 4.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Length at birth, cm | 49.5 (46.0, 55.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Head circumference at birth, cm | 34.5 (32.5, 37.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Normal APGAR score (7 to 10), ^b n | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| At 1 min | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| At 5 min | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Primary endpoint</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The concentration of CZP in the infants' plasma at birth. <p><i>Selected secondary endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CZP levels in the mothers' plasma <p><i>Selected exploratory endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CZP levels in the infants' plasma at weeks 4 and 8 <p><i>Safety data</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events were captured from time of informed consent until the safety follow-up | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Method of analysis | No formal sample size calculations were performed, as no statistical hypotheses were tested. The planned sample size was 20 mother–infant pairs. All pharmacokinetic variables were based on observed values; no imputation was used. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subgroup analyses | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table A2.2b Main study characteristics for Mahadevan et al, 2013

Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease

Mahadevan et al, 2013 [16]

| Trial name | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|--|------------|------------|-----------------------------------|--------------|------------|-------------------------------|--|--|------------------------|----|---|-------------|----|---|-------------|----|----|-------------|---|---|
| NCT number | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Objective | To investigate transfer across placenta of the TNF antagonists IFX, ADA and CZP in pregnant women with IBD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Publications – title, author, journal, year | Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013;11(3):286-92 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Study type and design | Pharmacokinetic study consisting of measurement of TNF inhibitors in cord blood samples and in plasma from pregnant women and infants at birth. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follow-up time | From birth until drug concentrations were unmeasurable in the infants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion</i> Pregnant women with IBD receiving IFX, ADA or CZP during pregnancy. The women were identified in practice by referring physicians and through the Crohn's Colitis Foundation of America (CCFA) PIANO (Pregnancy IBD and Neonatal Outcomes) Registry. <i>Exclusion criteria not defined</i></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intervention | 10 pregnant women receiving ADA 40 mg Q2W (N=9) or 40 mg every week (N=1). 10 pregnant women receiving CZP (doses not described) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | <p>Relevant baseline characteristics for women receiving ADA or CZP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADA (n=10)</th> <th>CZP (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maternal age, yrs, median (range)</td> <td>32.5 (25-40)</td> <td>28 (22-42)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Patient exposure by trimester</td> </tr> <tr> <td>Conception/trimester 1</td> <td>10</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Trimester 2</td> <td>10</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Trimester 3</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Post-partum</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> | | | | ADA (n=10) | CZP (n=10) | Maternal age, yrs, median (range) | 32.5 (25-40) | 28 (22-42) | Patient exposure by trimester | | | Conception/trimester 1 | 10 | 7 | Trimester 2 | 10 | 9 | Trimester 3 | 10 | 10 | Post-partum | 9 | 9 |
| | ADA (n=10) | CZP (n=10) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Maternal age, yrs, median (range) | 32.5 (25-40) | 28 (22-42) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patient exposure by trimester | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conception/trimester 1 | 10 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trimester 2 | 10 | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trimester 3 | 10 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Post-partum | 9 | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Method of analysis | Descriptive only | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subgroup analyses | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table A2.2c Main study characteristics for Clowse et al, 2018

Pregnancy outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database

Clowse et al, 2018 [17]

| | |
|------------|-----|
| Trial name | N/A |
|------------|-----|

| | | | |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| NCT number | N/A | | |
| Objective | To provide information on pregnancy outcomes, including major congenital malformations with a specific focus on the timing of CZP exposure | | |
| Publications – title, author, journal, year | Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2018 Apr 5. [Epub ahead of print] | | |
| Study type and design | Reports of CZP-exposed pregnancies were obtained from <i>the UCB Pharma safety database</i> . Pregnancies were classified as prospective or retrospective. Only prospective pregnancies (those that were reported to UCB Pharma whilst ongoing and for which no fetal abnormalities were known) were included in the analysis. | | |
| Follow-up time | N/A | | |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion</i> Data on pregnant women, who were exposed to CZP while pregnant, were extracted from the UCB Pharma safety database.</p> <p><i>Exclusion</i> Data from retrospective pregnancies were excluded. These were pregnancies whose outcomes (including abnormal ultrasound results) were already known at initial notification.</p> | | |
| Intervention | CZP-exposure during pregnancy according to physician's prescription | | |
| Baseline characteristics | Maternal demographics by indication for CZP use– only those with known outcomes are included here | | |
| | | Total (n=528) | Rheumatic diseases (n=301) |
| | | | Crohn's disease (n=195) |
| | Maternal age median (range), years | 31 (17-44) | 30 (18-43) |
| Primary and secondary endpoints | N/A | | |
| Method of analysis | Descriptive only | | |
| Subgroup analyses | N/A | | |

Table A2.2d Main study characteristics for Burmester et al, 2017

Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis

Burmester et al, 2017 [18]

| | |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | N/A |
| NCT number | N/A |
| Objective | To update adverse events of special interest, including pregnancy data, from global ADA clinical trials in patients with RA. |
| Publications – title, author, journal, year | Burmester GR, Landewé R, Genovese MC et al. |

| | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(2):414-417. |
| Study type and design | The source of pregnancy data was the Adalimumab Pregnancy Exposure Registry (APER), which is an ongoing prospective, observational, exposure cohort study conducted in North America to monitor pregnancy outcome in women with RA exposed to ADA during pregnancy. |
| Follow-up time | N/A |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <i>Inclusion</i> All pregnancies enrolled in the pregnancy registry that reached a pregnancy outcome by November 2013. <i>Exclusion criteria not defined</i> |
| Intervention | 74 women exposed to ADA during pregnancy. Doses of ADA are not defined. |
| Baseline characteristics | Mean gestational age at delivery of live births: 38.5 weeks 40% ADA-exposed in first trimester only 16% ADA-exposed for two trimesters 44% ADA-exposed throughout pregnancy |
| Primary and secondary endpoints | Pregnancy outcomes included live births, major and minor birth defects, spontaneous abortions, preterm delivery (<37 weeks) and mean gestational age at delivery |
| Method of analysis | Descriptive |
| Subgroup analyses | N/A |

Table A2.3a Main study characteristics for CRADLE

Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study
Clowse et al, 2017 [20]

| | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial name | CRADLE |
| NCT number | NCT02154425 |
| Objective | To determine CZP concentrations in breast milk |
| Publications – title, author, journal, year | Clowse ME, Förger F, Hwang C et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(11):1890-1896. |
| Study type and design | A pharmacokinetic study of lactating mothers receiving CZP. After ≥3 CZP doses, breast milk samples were collected across one dosing period (14 days for 200 mg Q2W; 28 days for 400 mg Q4W). Optimal analytical methods were developed to determine CZP in breast milk. Average daily infant dose (ADID) and relative infant dose (RID) were estimated. Safety events in mothers and infants were assessed. |
| Follow-up time | N/A |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Criteria as defined on www.clinicaltrials.gov <i>Inclusion</i> |

| | |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • An IRB/IEC approved written Informed Consent form for participation of the maternal subject and her infant (for collection of infant demographic and adverse event data) is signed and dated by the subject. Where applicable, the written Informed Consent form with respect to the infant is also signed and dated by the holder of parental rights as designated by the maternal subject • Subject is considered reliable and capable of adhering to the protocol and visit schedule according to the judgment of the Investigator • Subject is female and at least 18 years of age at the time of providing consent • Subject has delivered term infant(s) (at least 37 weeks gestation) • Subject is being treated with CZP per the current approved prescribing information • The decision to treat with CZP or to breastfeed is made independently from and prior to the subject consenting to participate in this study • Subject agrees to use only the emollient or nipple cream provided by the Sponsor for use during the Sampling Period as described per protocol • Subject is at least 6 weeks postpartum • Subject is on an established dosing regimen of CZP (at least the third dose of CZP since starting/restarting CZP) <p><i>Exclusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subject is pregnant or plans to become pregnant during the study • Subject is taking a prohibited medication or has taken a prohibited medication Note: any subjects requiring antibiotics must be discussed with the Medical Monitor prior to enrollment • Subject has history of chronic alcohol abuse or drug abuse in the last year • In subjects who intend to breastfeed, the infant has any abnormality noted on physical examination that, in the opinion of the Investigator, may jeopardize or compromise the subject's ability to participate in this study • Subject has any medical, obstetrical or psychiatric condition that, in the opinion of the Investigator, can jeopardize or would compromise the subject's ability to participate in this study or the outcome of the pregnancy (as applicable). Note: subjects with mastitis infection should not have samples collected until the infection is completely resolved • Subject has history of breast implants, breast augmentation, or breast reduction surgery • Subject has previously participated in this study • Subject has participated in a study of an investigational medicinal product (IMP) (or a medical device) within the previous 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to Screening or is currently participating in another study of an IMP (or a medical device) unless the study is UCB UP0017 [NCT02019602] or a registry study • Subject has received treatment with any biological therapeutic agent, or other anti-TNF agents with the exception of CZP, within 5 half-lives prior to obtaining the first sample • Subject has a positive or indeterminate QuantiFERON®-TB GOLD In Tube test at Screening. In case of indeterminate result, a retest is allowed if time permits; 2 results of indeterminate require exclusion of the subject • Subject with known tuberculosis (TB) infection, at high risk of acquiring TB infection, or latent TB (LTB) infection. If tested within the 6 months prior to screening and test was negative for TB, and there is no change in the patient's clinical status, nor social, family, or travel history, there is no need for an additional TB testing at screening |
| Intervention | <p><i>Treatment</i> Mothers received CZP either as CZP 200 mg Q2W or as CZP 400 mg Q4W.</p> <p><i>Breast milk sampling</i></p> |

| | After at least three CZP doses, when plasma CZP concentration in the mothers was considered at steady-state, mature breast milk samples were collected across a single dosing period. For mothers on CZP 200 mg Q2W, samples were collected on days 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14; for mothers on CZP 400 mg Q4W, an additional sample was collected on day 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|-------------------------------------------|--|------------|------------|------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|--|----------------------|---|-----------------|---|---------------------|---|------------------------------------------------|---|--------------------|--|--------------------------------------------------|--|---------------|-----------|---------------------------------|------------------|---------------------|---------------|---------------------|------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|--|-----------|-----------|----------------------|----------|-----------------------|----------|
| Baseline characteristics | <p>Relevant demographics and baseline characteristics of mothers and infants</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">All mothers (n=18)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Mean (SD), unless otherwise stated</td> </tr> <tr> <td>Age, years</td> <td>33.7 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>Weight, kg</td> <td>68.9 (9.6)[†]</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m²</td> <td>23.6 (3.0)[†]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mother's indication for CZP treatment, n[†]</td> </tr> <tr> <td>Rheumatoid arthritis</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Crohn's disease</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Psoriatic arthritis</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis</td> <td>2</td> </tr> <tr> <th colspan="2">All infants (n=17)</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Median (min–max), unless otherwise stated</td> </tr> <tr> <td>Female, n (%)</td> <td>11 (64.7)</td> </tr> <tr> <td>Gestational age at birth, weeks</td> <td>40.0 (39.0–41.7)</td> </tr> <tr> <td>Weight at birth, kg</td> <td>3.5 (2.6–4.1)</td> </tr> <tr> <td>Length at birth, cm</td> <td>50.7 (48.0–57.0)</td> </tr> <tr> <td>Age at time of mother's first sample, months</td> <td>2.8 (1.6–16.8)</td> </tr> <tr> <td>Age at time of mother's first sample, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤6 months</td> <td>13 (76.5)</td> </tr> <tr> <td>>6 months–≤12 months</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>≥12 months–≤18 months</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*includes one screen failure, [†]n=17</p> | All mothers (n=18)* | | Mean (SD), unless otherwise stated | | Age, years | 33.7 (4.2) | Weight, kg | 68.9 (9.6) [†] | BMI, kg/m ² | 23.6 (3.0) [†] | Mother's indication for CZP treatment, n [†] | | Rheumatoid arthritis | 7 | Crohn's disease | 5 | Psoriatic arthritis | 3 | Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis | 2 | All infants (n=17) | | Median (min–max), unless otherwise stated | | Female, n (%) | 11 (64.7) | Gestational age at birth, weeks | 40.0 (39.0–41.7) | Weight at birth, kg | 3.5 (2.6–4.1) | Length at birth, cm | 50.7 (48.0–57.0) | Age at time of mother's first sample, months | 2.8 (1.6–16.8) | Age at time of mother's first sample, n (%) | | ≤6 months | 13 (76.5) | >6 months–≤12 months | 2 (11.8) | ≥12 months–≤18 months | 2 (11.8) |
| All mothers (n=18)* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean (SD), unless otherwise stated | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, years | 33.7 (4.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight, kg | 68.9 (9.6) [†] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI, kg/m ² | 23.6 (3.0) [†] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mother's indication for CZP treatment, n [†] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rheumatoid arthritis | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Crohn's disease | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Psoriatic arthritis | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| All infants (n=17) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median (min–max), unless otherwise stated | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Female, n (%) | 11 (64.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gestational age at birth, weeks | 40.0 (39.0–41.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight at birth, kg | 3.5 (2.6–4.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Length at birth, cm | 50.7 (48.0–57.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age at time of mother's first sample, months | 2.8 (1.6–16.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age at time of mother's first sample, n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤6 months | 13 (76.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| >6 months–≤12 months | 2 (11.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥12 months–≤18 months | 2 (11.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | <p><i>Primary endpoint</i> The primary endpoints were to determine CZP concentrations in breast milk and to calculate the ADID of maternal CZP</p> <p><i>Exploratory endpoint</i> Exploratory endpoint was to calculate the post hoc variable RID.</p> <p><i>Safety data</i> Safety data included adverse events in all mothers who received at least one dose of CZP and the infants of all participating mothers from the time of informed consent through safety follow-up (up to 5 weeks±5 days after the final sample was obtained)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Method of analysis | <p>No statistical hypothesis was being tested. A post hoc variable, RID, was calculated. RID is the infant dose as a per cent of the weight-related maternal dose, and is calculated as:</p> $\text{RID (\%)} = (\text{ADID (mg/kg/day)} / \text{Maternal dose (mg/kg/day)}) \times 100,$ <p>where estimated ADID (mg/kg/day) = $C_{\text{average}} \times 150 \text{ mL/kg/day}$.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subgroup analyses | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

7.4 Results per study

Table A3.1a. Results of CIMPASI-1

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2)

Gottlieb et al, 2018 [3]

| Trial name: CIMPASI-1 | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------|---------|-----------------------------------------|--------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: NCT02326298 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 responder rate and OR, week 16 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 66.5% | 60.0 | 47.9 – 72.2 | N/A | OR: 29 | 7.0 - 120.4 ^a | <0.0001 | <i>Efficacy analyses were performed on the Randomized Set (all randomized patients). Based on logistic regression model with factors for treatment, region and prior biologic exposure (yes/no) using MCMC method for multiple imputation.</i> |
| | Placebo | 51 | 6.5% | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 48 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 67.2% (95% CI: 57.1 - 77.4) | | | | | | | <i>Based on a logistic regression model where week 16 PASI50 non-responders were imputed as non-responders at all subsequent time points and all other missing data were imputed via multiple imputation</i> |
| | N/A | N/A | | | | | | | | |
| PASI90 responder rate and OR, Week 16 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 35.8% | 35.4 | 20.9 – 49.9 | N/A | 36.7 | 5.7 - 235.2 ^a | <0.0001 | <i>Efficacy analyses were performed on the Randomized Set (all randomized patients). Based on logistic regression model with factors for treatment, region and prior biologic exposure (yes/no) using MCMC method for multiple imputation.</i> |
| | Placebo | 51 | 0.4% | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, Week 48 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 42.8% | | | | | | | <i>Based on a logistic regression model where week 16 PASI50 non-responders were imputed as non-responders at all subsequent time points and all other missing data were imputed via multiple imputation</i> |
| | N/A | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------|----------------|------------------|-------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 47.4% | | | Based on analysis of covariance (ANCOVA) model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no) and Baseline DLQI score as a covariate using last observation carried forward imputation. Participants who did not achieve PASI 50 response at Week 16 had their Week 16 DLQI value carried forward to all subsequent time points, while all other missing data in the Maintenance Period were imputed via LOCF. |
| | Placebo | 51 | 5.9% | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16-48 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 45.3% | | | |
| | N/A | | | | | |
| Serious TEAEs, week 0-16 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 2.1% | | | Week 16 safety assessments were performed on the Safety Set (all randomized 200 patients who received ≥1 dose of study medication). Week 48 safety assessments were performed on the Treated with CZP Set (randomized patients who received ≥1 dose of CZP). TEAEs were attributed to the medication being taken at the time the event occurred. |
| | Placebo | 51 | 2.0% | | | |
| Serious TEAEs, week 0-48 | CZP 200 mg Q2W | 100 ^b | 4.0% | | | |
| | N/A | N/A | | | | |
| Discontinuations for any reason, week 0-16 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 3.4% | | | |
| | Placebo | 51 | 9.8% | | | |
| Discontinuations for any reason, week 16-48 | CZP 200 mg Q2W | 74 | 4.1% | | | |
| | Placebo | N/A | | | | |

^a97.5% CI; ^btreated with CZP set

Table A3.1b. Results of CIMPASI-2 study

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results through 48 Weeks from Two Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2)

Gottlieb et al, 2018 [3]

| Trial name: CIMPASI-2 | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------|---------|-----------------------------------------|---------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: NCT02326272 | | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/ Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| PASI75 responder rate and OR, week 16 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 81.4% | 69.7 | 57.1 – 82.4 | N/A | OR: 33.4 | 10.0 - 112.0 ^a | <0.0001 | <i>Efficacy analyses were performed on the Randomized Set (all randomized patients). Based on logistic regression model with factors for treatment, region and prior biologic exposure (yes/no) using MCMC method for multiple imputation.</i> | |
| | Placebo | 49 | 11.6% | | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 48 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 78.7% (95% CI: 68.9 - 88.5) | | | | | | | | <i>Based on a logistic regression model where week 16 PASI50 non-responders were imputed as non-responders at all subsequent time points and all other missing data were imputed via multiple imputation</i> |
| | N/A | N/A | | | | | | | | | |
| PASI90 responder rate and OR, week 16 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 52.6 % | 48.1 | 35.0 – 61.3 | N/A | OR: 24.3 | 4.4 - 134.4 ^a | <0.0001 | | <i>Efficacy analyses were performed on the Randomized Set (all randomized patients). Based on logistic regression model with factors for treatment, region and prior biologic exposure (yes/no) using MCMC method for multiple imputation.</i> |
| | Placebo | 49 | 4.5 % | | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 48 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 59.6% | | | | | | | <i>Based on a logistic regression model where week 16 PASI50 non-responders</i> | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------|----------------|-----|--------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | N/A | N/A | | | | were imputed as non-responders at all subsequent time points and all other missing data were imputed via multiple imputation |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), Week 16 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 46.2 % | | | Based on analysis of covariance (ANCOVA) model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no) and Baseline DLQI score as a covariate using last observation carried forward imputation. Participants who did not achieve PASI 50 response at Week 16 had their Week 16 DLQI value carried forward to all subsequent time points, while all other missing data in the Maintenance Period were imputed via LOCF. |
| | Placebo | 49 | 8.2 % | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16-48 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 38.5 % | | | Week 16 safety assessments were performed on the Safety Set (all randomized 200 patients who received ≥ 1 dose of study medication). Week 48 safety assessments were performed on the Treated with CZP Set (randomized patients who received ≥ 1 dose of CZP). TEAEs were attributed to the medication being taken at the time the event occurred. |
| | N/A | N/A | N/A | | | |
| Serious TEAEs, week 0-16 | CZP 200 mg Q2W | 90 | 2.2 % | | | Week 16 safety assessments were performed on the Safety Set (all randomized 200 patients who received ≥ 1 dose of study medication). Week 48 safety assessments were performed on the Treated with CZP Set (randomized patients who received ≥ 1 dose of CZP). TEAEs were attributed to the medication being taken at the time the event occurred. |
| | Placebo | 49 | 0 | | | |
| Serious TEAEs, Baseline to week 48 | CZP 200 mg Q2W | 95 | 7.4 % | | | Week 16 safety assessments were performed on the Safety Set (all randomized 200 patients who received ≥ 1 dose of study medication). Week 48 safety assessments were performed on the Treated with CZP Set (randomized patients who received ≥ 1 dose of CZP). TEAEs were attributed to the medication being taken at the time the event occurred. |
| | N/A | N/A | N/A | | | |
| Discontinuations for any reason, week 0-16 | CZP 200 mg Q2W | 91 | 7.7% | | | |
| | Placebo | 49 | 8.2% | | | |
| Discontinuations for any reason, week 16-48 | CZP 200 mg Q2W | 76 | 15.8% | | | |
| | N/A | N/A | N/A | | | |

^a97.5% CI

Table A3.1c. Results of CIMPACT

Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Etanercept- and Placebo-Controlled Study (CIMPACT)

Lebwohl et al, 2018 [4]

| Trial name: | | CIMPACT | | | | | | | | |
|----------------------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------|---------|-----------------------------------------|--------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: | | NCT02346240 | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 responder rate and OR, week 16 | CZP 200 mg Q2W | 165 | 68.2% | 64.4 | 55.1 – 73.6 | N/A | OR: 55.4 | 13.1 – 233.8 | <0.0001 | <p><i>Efficacy results are reported for patients in randomized and rerandomized treatment groups. Analyses were based on the Randomized Set (all randomized subjects) and the Maintenance Set (all patients who completed Week 16 and had ≥1 efficacy assessment during the Maintenance Period).</i></p> <p><i>PASI 75 and PASI 90 responder rates were analyzed using a logistic regression model with fixed effects for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no).</i></p> <p><i>Imputation of missing data was performed using the MCMC method for multiple imputation during the Initial Period and nonresponder imputation during the Maintenance Period.</i></p> |
| | Placebo | 57 | 3.8% | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 48 | CZP 200 mg Q2W ^a | 44 | 79.5% (95%CI: 67.6 – 91.5) | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 16 | CZP 200 mg Q2W | 165 | 39.8 % | 39.5 | 25.6 – 53.4 | N/A | 49.5 | 10.0 – 245.3 | <0.0001 | |
| | Placebo | 57 | 0.3 % | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 48 | CZP 200 mg Q2W ^a | 44 | 61.4 % (95%CI: 47.0 – 75.8) | | | | | | | |
| | N/A | N/A | N/A | | | | | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1) week 16 | CZP 200 mg Q2W | 165 | 38.2 % | | | | | | | |
| | Placebo | 57 | 10.5 % | | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|------------|----------------|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>DLQI remission rate (DLQI 0-1) week 16-48</i> | CZP 200 mg Q2W N/A | 44 N/A | 54.5 % N/A | | | |
| <i>Serious TEAEs, week 0-12</i> | CZP 200 mg Q2W Placebo | 165 57 | 0.6 % 8.8 % | | | <i>Safety results are reported for all patients, including those in the escape arm.</i> |
| <i>Serious TEAEs, Week 0-48</i> | CZP 200 mg Q2W N/A | 144 N/A | 4.9 % N/A | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 0-16</i> | CZP 200 mg Q2W Placebo | 165 57 | 3.6% 3.5% | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 16-48</i> | CZP 200 mg Q2W ^b N/A | 44 N/A | 9.1% N/A | | | |

^aReceived 200 mg Q2W both for the initial treatment period (Week 0-16) and the maintenance period (week 16-48)

Table A3.1d. Results of CHAMPION

Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)

Saurat et al, 2008 [5]

| Trial name: CHAMPION | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----|-------------|-----------------------------------------|-----------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: NCT00235820 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/ Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 response rate, week 16 | ADA | 108 | 79.6% | 60.7% | 44.5-76.6 | P<0.001 | | | | All efficacy analyses were performed in the ITT population, which included all randomized patients. Nonresponder imputation was used for the primary efficacy analysis. For secondary efficacy analyses, nonresponder imputation was employed for all categorical variables. The superiority of adalimumab vs. placebo was tested using the CMH test, with stratification by country. |
| | Placebo | 53 | 18.9% | | | | | | | |
| PASI90 response rate, week 16 | ADA | 108 | 51.9% | 40.6% | | P<0.001 | | | | |
| | Placebo | 53 | 11.3% | | | | | | | |
| SAEs, week 0-16 | ADA | 108 | 1.9% | | | | | | | |
| | Placebo | 53 | 1.9% | | | | | | | |

Table A3.1e. Results of Asahina et al, 2010

Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from Phase II/III randomized controlled trial
 Asahina et al, 2010 [6]

| Trial name: | | N/A | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NCT number: | | NCT00338754 | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| PASI75 response rate, week 16 | ADA | 43 | 62.8% | 58.5% | | P<0.001 | | | | Primary and secondary efficacy analyses were conducted for the full analysis set population, defined as all patients who were randomized, received at least one dose of double-blind study drug, and had at least one assessment of efficacy under double-blind treatment. Differences in PASI75 response rates was analysed using the Fisher exact test. Patients without evaluation results at week 16 were considered non-responders for the primary analysis. | |
| | Placebo | 46 | 4.3% | | | | | | | | |
| PASI75 response rate, week 24 | ADA | 43 | 69.8% | | | | | | | | |
| | Placebo | 46 | 13% | | | | | | | | |
| PASI90 response rate, week 16 | ADA | 43 | 39.5% | 39.5% | | P<0.001 | | | | | |
| | Placebo | 46 | 0 | | | | | | | | |
| PASI90 response rate, week 24 | ADA | 43 | 44.2% | | | | | | | | |
| | Placebo | 46 | 4.3% | | | | | | | | |
| SAEs, week 0-24 | ADA | 43 | 7.0% | | | | | | | All patients who received at least one injection of double-blind study drug were included in the safety analysis | |
| | Placebo | 46 | 4.3% | | | | | | | | |
| Discontinuations for any reason, week 0-24 | ADA | 43 | 18.6% | | | | | | | | |
| | Placebo | 46 | 13.0% | | | | | | | | |

Table A3.1f. Results of X-PLORE

A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis

Gordon et al, 2015 [7]

| Trial name: | | X-PLORE | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NCT number: | | NCT01483599 | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| PASI75 responder rate, week 16 | ADA | 43 | 70% | 65% | | <0.001 | | | <0.001 | Key binary endpoints associated with PASI scores at week 16 were analyzed on an ITT basis. Patients in whom the study drug was discontinued because of unsatisfactory therapeutic effect or an adverse event of worsened psoriasis or patients who used a therapy after baseline that was prohibited in the protocol because it could improve psoriasis were considered in the analysis of binary endpoints (e.g., at least 75% improvement in PASI score) as not having had a response and were assigned a score of zero in the analysis of continuous endpoints (e.g., change in DLQI score) from that point onward. Patients with missing PASI scores at week 16 were categorized as not having had a response. Data were compared with the use of the CMH chisquare test for binary variables and analysis of covariance with the van der Waerden normal scores for continuous variables. | |
| | Placebo | 42 | 5% | | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 16 | ADA | 43 | 44% | 42% | | <0.001 | | | <0.001 | | |
| | Placebo | 42 | 2% | | | | | | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16 | ADA | 39 | 49% | 42% | | <0.001 | | | <0.001 | | |
| | Placebo | 42 | 7% | | | | | | | | |
| SAEs, week 0-16 | ADA | 43 | 2% | | | | | | | Safety analyses included patients who underwent randomization and received at least one dose of | |
| | Placebo | 42 | 2% | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------|---------|-----|-----|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SAEs, week 16-52 | ADA | 38 | 3% | | | a study drug. Adverse events were summarized in two time periods: week 0 to week 16 and week 16 to week 52. The visit at week 16 (for the adalimumab group) or the injection at week 16 (for the other treatment groups) marked the beginning of the second time period. |
| | Placebo | N/A | N/A | | | |

Table A3.1g Results of REVEAL

Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial
Menter et al, 2008 [8]

| Trial name: | | REVEAL | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NCT number: | | NCT00237887 | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| PASI75 responder rate, week 12 | ADA | 814 | 68% | 57% | N/A | N/A | N/A | N/A | <0.001 | The primary efficacy analyses were conducted on the ITT population. An ITT analysis of efficacy outcomes for all f the patients randomized at week 0 to ADA was assessed to week 24 by pooling the outcomes for those patients who continued into period B with the outcomes for those patients who entered the openlabel extension study. In the analysis of categorical variables (PASI75/90) in periods A and B and to week 24 from randomization to ADA, a patient with | |
| | Placebo | 398 | 5% | | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 16 | ADA | 814 | 71% | 64% | N/A | N/A | N/A | N/A | <0.001 | | |
| | Placebo | 398 | 7% | | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 24 | ADA | 814 | 70% | | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | | |
| | ADA | 814 | 37% | 35% | | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------------------------|---------|-----|-------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>PASI90 responder rate, week 12</i> | Placebo | 398 | 2% | | | <i>missing data for a visit or who was discontinued before a visit was counted as a nonresponder at that visit in the primary approach.</i> |
| | ADA | 814 | 49% | | | |
| <i>PASI90 responder rate, week 24</i> | Placebo | N/A | N/A | | | <i>Categorical variables were analyzed using the Fisher exact test, except for the two primary efficacy variables, for which the CMH test adjusting for center effect was used.</i> |
| | ADA | 814 | 3.8% | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 0-16</i> | Placebo | 398 | 10.8% | | | |
| | ADA | 580 | 5.2% | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 16-33</i> | Placebo | N/A | N/A | | | |
| | ADA | 814 | 1.8% | | | |
| <i>SAEs, week 0-16</i> | Placebo | 398 | 1.8% | | | <i>Safety analyses included all patients who received at least one study drug injection.</i> |
| | ADA | 814 | 1.8% | | | |

Table A3.1h Results of Cai et al, 2016

Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study

Cai et al, 2016 [9]

| Trial name: | | N/A | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: | | NCT01646073 | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 response rate, week 12 | ADA | 338 | 77.8% | 66.3% | | P<0.001 | | | | Efficacy was analysed in Period A for all randomized patients (ITT_A Population), and in Period B, for all patients receiving at least one dose of study drug in Period B (ITT_B Population). Differences in PASI75 and PASI90 response rates was analysed using the Fisher exact test. |
| | Placebo | 87 | 11.5% | | | | | | | |
| PASI75 response rate, week 24 | ADA | 333 | 87.7% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| PASI90 response rate, week 12 | ADA | 338 | 55.6% | 52.2% | | P<0.001 | | | | |
| | Placebo | 87 | 3.4 | | | | | | | |
| PASI90 response rate, week 24 | ADA | 333 | 76.3% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| SAEs, week 0-12 | ADA | 338 | 1.2% | | | | | | All patients who received at least one dose of study drug were analysed for safety in Period A (Safety Population A). | |
| | Placebo | 87 | 3.4% | | | | | | | |

Table A3.1i Results of VOYAGE 1

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-controlled VOYAGE 1 trial
Blauvelt et al, 2017 [10]

| Trial name: VOYAGE 1 | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: NCT02207231 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 responder rate, week 16 | ADA | 334 | 73.1% | 67.4 | | | | | | All randomized patients were included in the primary and selected secondary efficacy analyses; data were analyzed by randomized treatment group. The coprimary end points and binary major secondary end points were analyzed using a CMH x2 statistical test stratified by investigator site. Patients who discontinued study agent because of lack of efficacy or anAE of psoriasisworsening or who started a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered nonresponders (binary end points) or had baseline values carried over (continuous end points). Other patients with missing data were considered nonresponders for binary end points (nonresponder imputation) and had last observation carried forward for continuous end points (and all PSSD end points). |
| | Placebo | 174 | 5.7% | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 48 | ADA | 334 | 62.6% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 16 | ADA | 334 | 49.7% | 46.8 | | | | | | |
| | Placebo | 174 | 2.9% | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 48 | ADA | 334 | 47.9% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------------------------|---------|-----|-------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16</i> | ADA | 319 | 38.6% | | | |
| | Placebo | 168 | 4.2% | | | |
| <i>DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16-48</i> | ADA | 319 | 38.9% | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | |
| <i>SAEs, week 0-16</i> | ADA | 333 | 1.8% | | | <i>Safety analyses included all patients receiving at least 1 study agent administration and were summarized by actual treatment</i> |
| | Placebo | 174 | 1.7% | | | |
| <i>SAEs, week 0-48</i> | ADA | 333 | 4.5 % | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 0-16</i> | ADA | 334 | 3.0% | | | |
| | Placebo | 174 | 4.0% | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 16-48</i> | ADA | 324 | 13 % | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | |

Table A3.1j Results of VOYAGE 2

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-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial
 Reich et al, 2017 [12]

| Trial name: VOYAGE 2 (only results for ADA and placebo are listed here) | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: NCT02207244 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 responder rate, week 16 | ADA | 248 | 68.5% | 60.4% | | | | | | All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. No statistics were made for ADA against placebo, since the study focused on the effect of guselkumab |
| | Placebo | 248 | 8.1% | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 24 | ADA | 248 | 71.0% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 16 | ADA | 248 | 46.8 % | 44.4% | | | | | | |
| | Placebo | 248 | 2.4% | | | | | | | |
| PASI90 responder rate, week 24 | ADA | 248 | 54.8% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 16 | ADA | 246 | 39.0% | 35.7% | | | | | | |
| | Placebo | 246 | 3.3% | | | | | | | |
| DLQI remission rate (DLQI 0-1), week 24 | ADA | 246 | 41.1% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------------|---------|-----|------|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| At least 1 SAE, week 0-16 | ADA | 248 | 2.4% | | | Safety analyses included all patients receiving 1 or more study agent administration. AEs and SAEs were grouped according to the treatment received |
| | Placebo | 248 | 1.2% | | | |
| At least 1 SAE, week 0-28 | ADA | 248 | 3.6% | | | |
| Discontinuations for any reason, week 0-16 | ADA | 248 | 4.4% | | | |
| | Placebo | 248 | 6.0% | | | |
| Discontinuations for any reason, week 16-24 | ADA | 237 | 3.8% | | | |

Table A3.1k Results of Gordon et al, 2006

Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study
Gordon et al, 2006 [12]

| Trial name: <i>Gordon et al, 2006</i> | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----|-------------|-----------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|--------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT number: <i>N/A</i> | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| PASI75 responder rate, week 12 | ADA | 45 | 53% | 49% | | <0.001 | | | | The primary efficacy analyses were conducted on all patients who were randomized and received at least one injection of study drug according to the modified ITT principle. In the analysis of binary response variables (PASI 75, PASI 90), a patient with missing data was counted as a nonresponder at that |
| | Placebo | 52 | 4% | | | | | | | |
| PASI75 responder rate, week 60 | ADA | 45 | 56% | | | | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|---------|-----|-------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>PASI90 responder rate, week 12</i> | ADA | 45 | 24% | | | <i>visit. Patients who became eligible for dosage escalation were considered nonresponders in the primary analysis. Statistical tests were 2-sided and were conducted with an a-level of 0.05. No corrections were made for multiple comparisons. Discrete variables were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for baseline body weight strata.</i> | |
| | Placebo | 52 | N/A | | | | |
| <i>PASI90 responder rate, week 60</i> | ADA | 45 | 33% | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | |
| <i>SAEs, week 12</i> | ADA | 45 | 2% | | | | <i>Safety analyses included all patients who received at least one dose of study medication</i> |
| | Placebo | 52 | 0% | | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 0-12</i> | ADA | 52 | 3.8% | | | | |
| | Placebo | 45 | 4.4% | | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 12-24</i> | ADA | 43 | 2.3% | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | |
| <i>Discontinuations for any reason, week 24-60</i> | ADA | 42 | 16.7% | | | | |
| | Placebo | N/A | N/A | | | | |

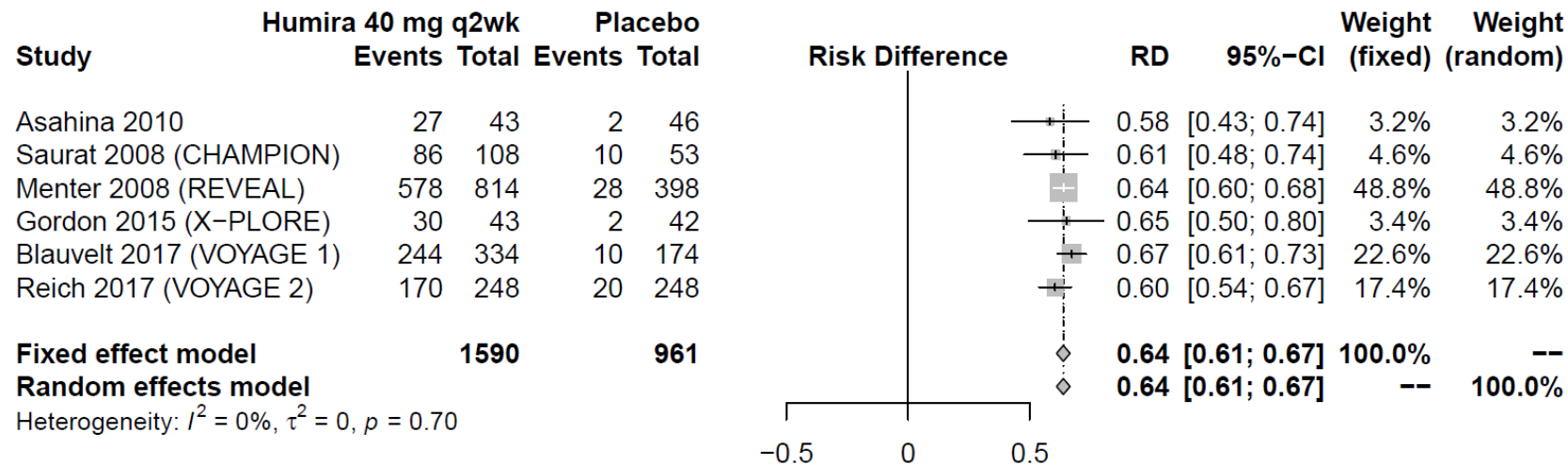
7.5 Results per PICO

Table A4 Results referring to clinical question 1

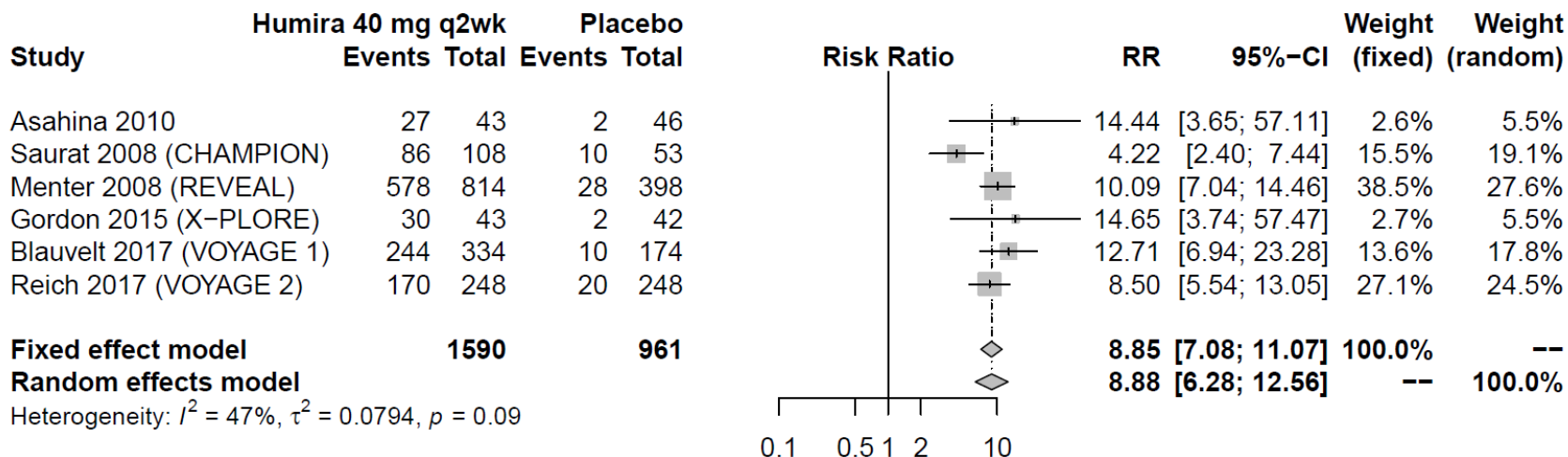
| Results per outcome | <i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i> | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------|---------------|-------|-----------------------------------------|
| | Studies included in the analysis | Absolute difference in effect | | | Relative difference in effect | | | Methods used for quantitative synthesis |
| | Difference | CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | CI | P value | | |
| PASI75 | | 0.009 | [-0.057;0.075] | 0.783 | RR: 1.036 | [0.532;2.019] | 0.916 | See separate description, appendix 7.6 |
| PASI90 | | -0.038 | [-0.113 ;0.038] | 0.331 | RR: 1.471 | [0.381;5.676] | 0.576 | See separate description, appendix 7.6 |
| DLQI remission | | -0.001 | [-0.097;0.094] | 0.980 | RR: 0.505 | [0.249;1.025] | 0.058 | See separate description, appendix 7.6 |

Forest plots of individual meta-analyses are listed below.

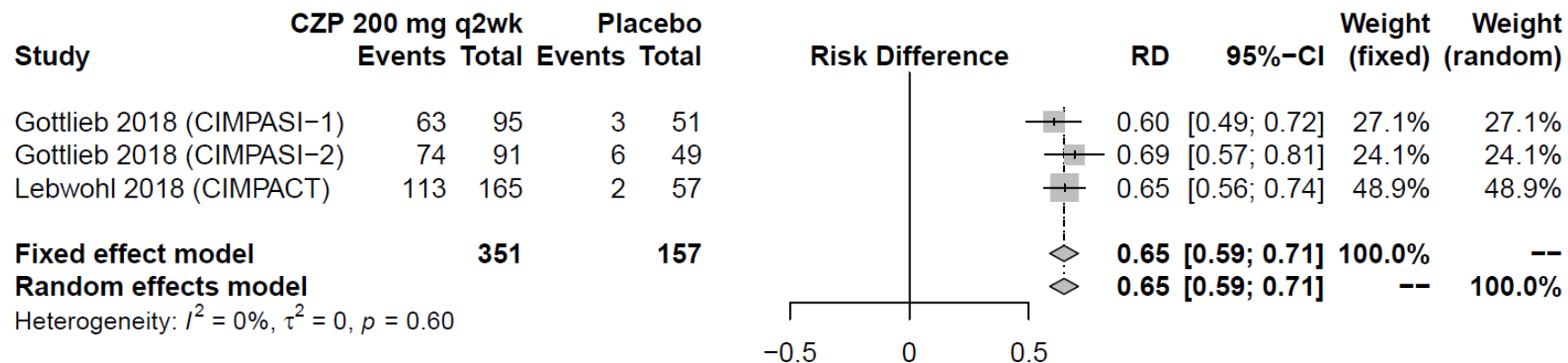
PASI75-WEEK16-ADA-RD Meta-analysis of PASI75 at week 16 based on the absolute treatment difference (Humira versus placebo studies).



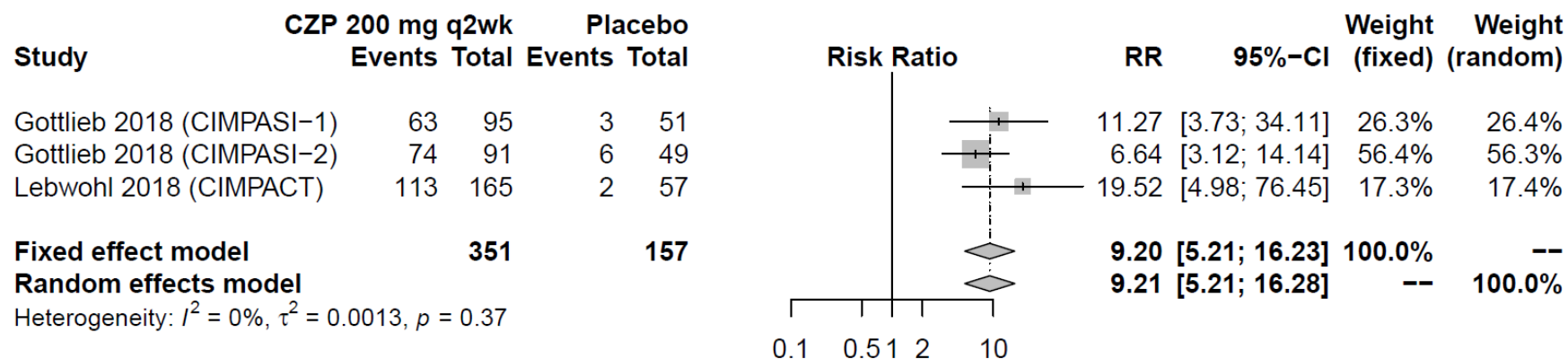
PASI75-WEEK16-ADA-RR Meta-analysis of PASI75 at week 16 based on the relative treatment effect (Humira versus placebo studies).



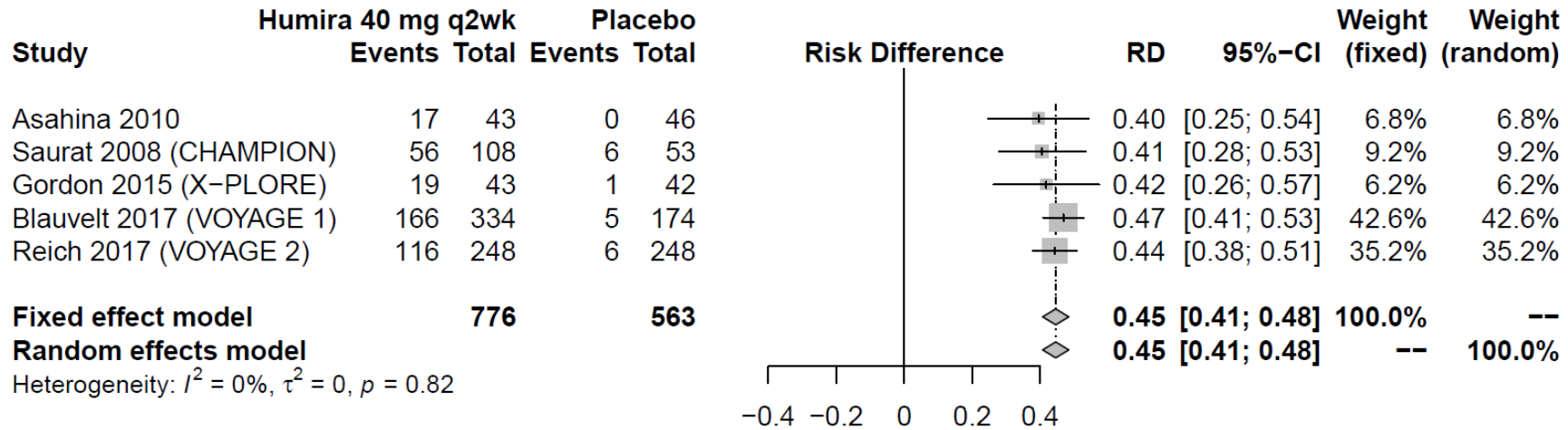
PASI75-WEEK16- CZP-RD Meta-analysis of PASI75 at week 16 based on the absolute treatment difference (Cimzia versus placebo studies).



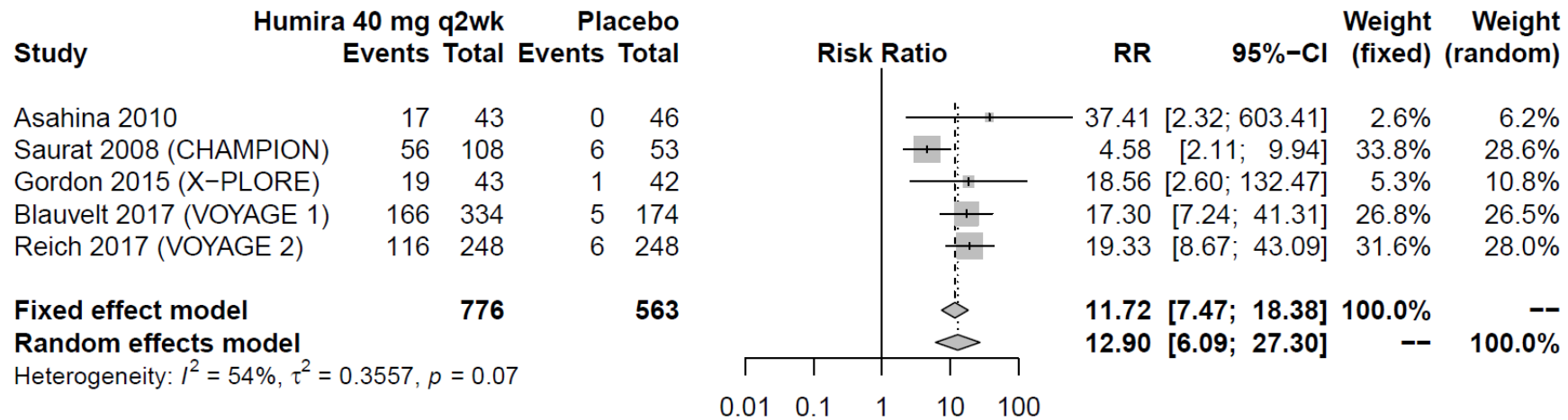
PASI75-WEEK16- CZP-RR Meta-analysis of PASI75 at week 16 based on the relative treatment effect (Cimzia versus placebo studies).



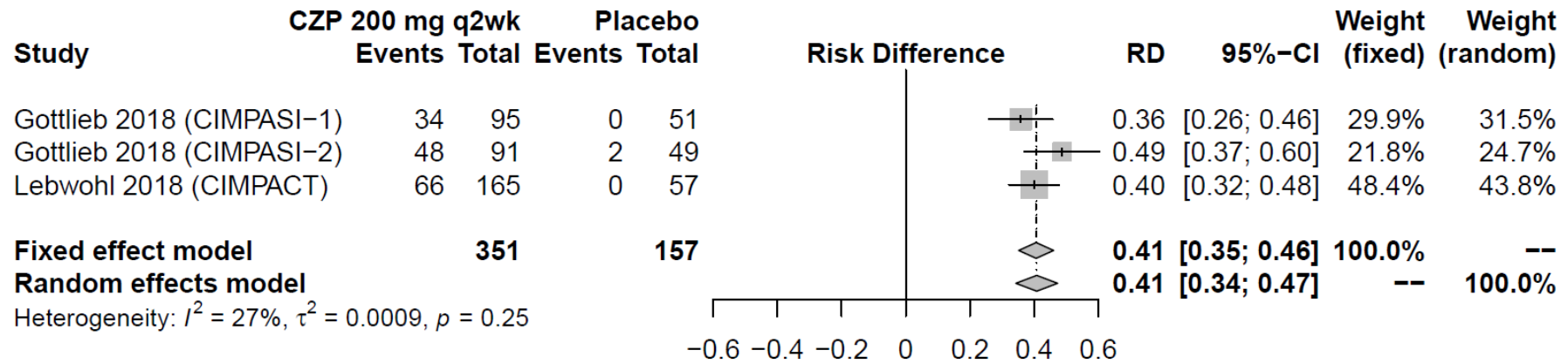
PASI90-WEEK16-ADA-RD Meta-analysis of PASI90 at week 16 based on the absolute treatment difference (Humira versus placebo studies).



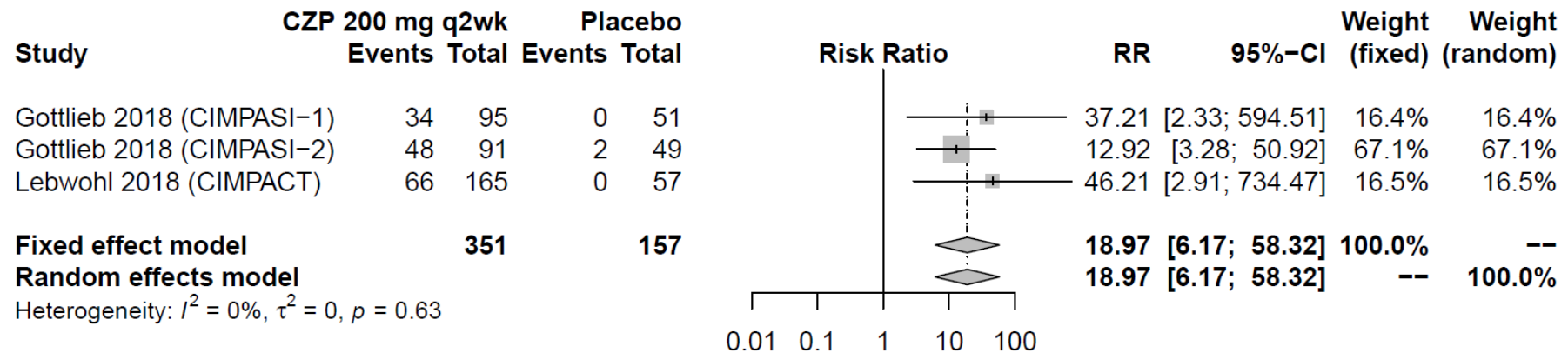
PASI90-WEEK16-ADA-RR Meta-analysis of PASI90 at week 16 based on the relative treatment effect (Humira versus placebo studies).



PASI90-WEEK16- CZP-RD Meta-analysis of PASI90 at week 16 based on the absolute treatment difference (Cimzia versus placebo studies).

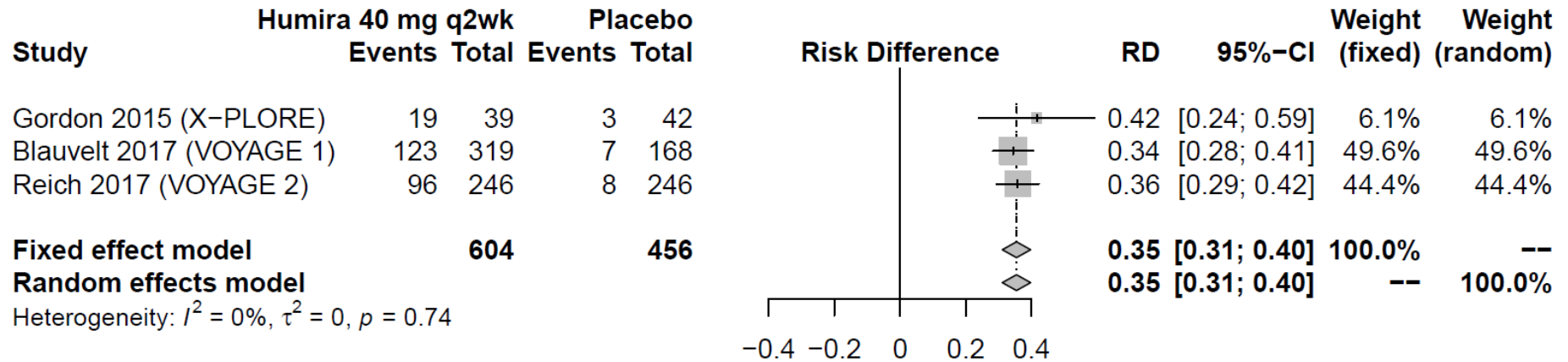


PASI90-WEEK16- CZP-RR Meta-analysis of PASI90 at week 16 based on the relative treatment effect (Cimzia versus placebo studies).



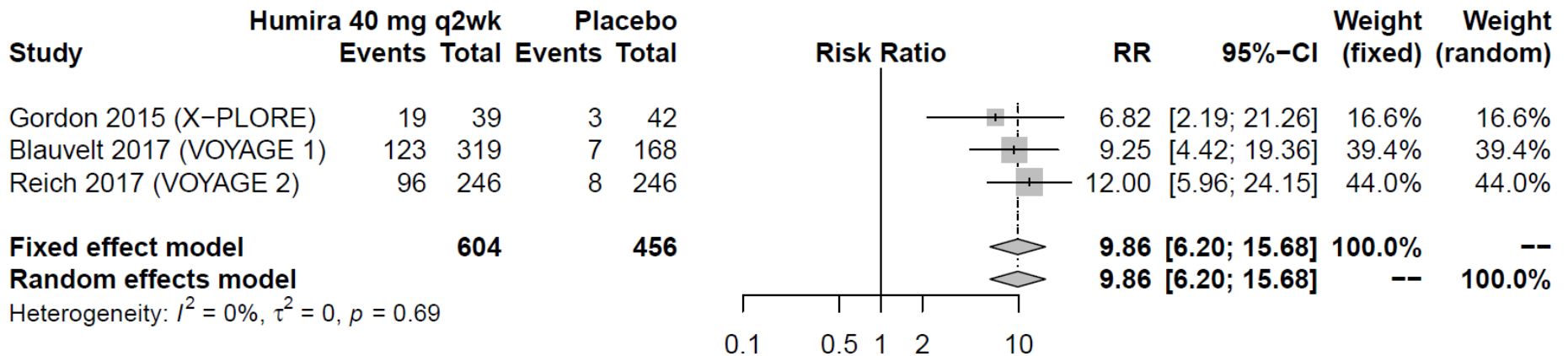
DLQI-WEEK16-ADA-RD

Meta-analysis of DLQI remission at week 16 based on the absolute treatment difference (Humira versus placebo studies).



DLQI-WEEK16-ADA-RR

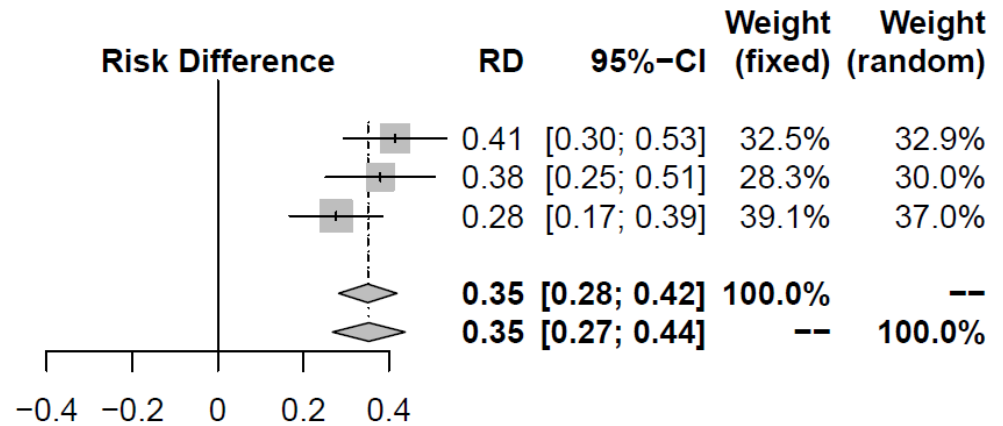
Meta-analysis of DLQI remission at week 16 based on the relative treatment effect (Humira versus placebo studies).



DLQI-WEEK16-CZP-RD

Meta-analysis of DLQI remission at week 16 based on the absolute treatment difference (Cimzia versus placebo studies).

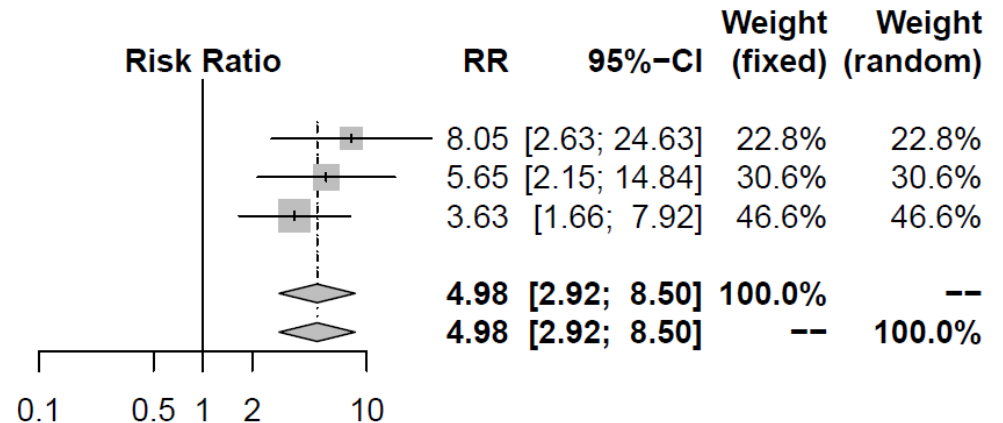
| Study | CZP 200 mg q2wk | | Placebo | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------|-------|
| | Events | Total | Events | Total |
| Gottlieb 2018 (CIMPASI-1) | 45 | 95 | 3 | 51 |
| Gottlieb 2018 (CIMPASI-2) | 42 | 91 | 4 | 49 |
| Lebwohl 2018 (CIMPACT) | 63 | 165 | 6 | 57 |
| Fixed effect model | 351 | | 157 | |
| Random effects model | | | | |
| Heterogeneity: $I^2 = 35\%$, $\tau^2 = 0.0020$, $p = 0.21$ | | | | |



DLQI-WEEK16-CZP-RR

Meta-analysis of DLQI remission at week 16 based on the relative treatment effect (Cimzia versus placebo studies).

| Study | CZP 200 mg q2wk | | Placebo | |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------|-------|
| | Events | Total | Events | Total |
| Gottlieb 2018 (CIMPASI-1) | 45 | 95 | 3 | 51 |
| Gottlieb 2018 (CIMPASI-2) | 42 | 91 | 4 | 49 |
| Lebwohl 2018 (CIMPACT) | 63 | 165 | 6 | 57 |
| Fixed effect model | 351 | | 157 | |
| Random effects model | | | | |
| Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.49$ | | | | |



7.6 Statistical methodology

Data and data preparations:

Three different binary outcome measures were analyzed. These are PASI75, PASI90 and DLQI remission at week 16. For PASI75 at week 16 three studies with Cimzia versus placebo and six studies with Humira versus placebo were identified and analyzed. For PASI90 at week 16 three studies with Cimzia versus placebo and five studies with Humira versus placebo were identified and analyzed. For DLQI remission three studies with Cimzia versus placebo and three studies with Humira versus placebo were identified and analyzed. For each endpoint the percentage of patients with an event as well as the total number of patients by treatment group were given, and the number of patients with an event was calculated by treatment group as the percentage times the total number divided by 100 and rounded to the nearest integer.

Meta-analysis:

The calculations were carried out by first performing a meta-analysis for each of the 3 outcomes and 2 trial pools (Humira versus placebo and Cimzia versus placebo). The meta-analyses were based on absolute as well as relative differences and carried out using a fixed effect and a random effect model. The results of a total of 12 meta-analyses are presented graphically in forest plots listed in appendix 7.5.

Indirect comparisons:

The indirect comparisons of Cimzia and Humira were based on the results of the random effect models.

The absolute difference was calculated as the difference of the meta-analysis results (Cimzia minus Humira). The corresponding 95% confidence interval was calculated using a standard error computed as the square root of the sum of the squared standard errors from the meta-analysis. This corresponds to the so-called Bucher's method for indirect comparisons. The corresponding p-value was calculated using the standard normal distribution.

The relative difference was calculated as the ratio between the meta-analysis results (Cimzia divided by Humira). The corresponding 95% confidence interval was calculated by first taking the natural logarithm of the upper and lower limit of the confidence intervals from the meta-analyses. The difference between the upper and lower limit on the log-scale was divided by 2 and by 1.96 to give the standard errors. The standard error of the difference on the log-scale was calculated as the square root of the sum of the squared standard errors on the log-scale, and this standard error of the difference on the log-scale was then used to calculate the 95% confidence interval of the difference on the log-scale. Finally, the confidence limits were transformed using the exponential function to give confidence limits for the relative difference of Cimzia and Humira.

The results of the indirect comparisons are listed in Table A4, appendix 7.5.

Calculation of the absolute risk reduction against standard rates of 75%:

In the protocol the standard rate to compare with is given as 75% for all three outcome measures. The calculation of the absolute risk reduction was based on the estimated relative differences between Cimzia and Humira (the results of the indirect comparisons), and the absolute risk reduction in percent was calculated as $75-75*RR$.

7.7 Network meta analysis – confidential

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af certolizumab pegol til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling

| | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Handelsnavn | Cimzia |
| Generisk navn | Certolizumab pegol |
| Firma | UCB |
| ATC-kode | L04AB05 |
| Virkningsmekanisme | Antigenbindende fragment (Fab fragment) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof rettet mod tumor necrosis factor alpha (TNF α). |
| Administration/dosis | Subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Ved utilstrækkelig respons kan der behandles med 400 mg hver 2. uge. |
| EMA Indikation | Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. |
| Vurderet population ved Medicinrådet | Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling: <ol style="list-style-type: none"> Den generelle patientpopulation herunder subpopulation af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNFα-hæmmer Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt ønsker at blive gravide Ammende kvinder. |
| Godkendelsesdato | 18. maj 2018 |
| Offentliggørelsesdato | 18. maj 2018 |
| Dokumentnummer | 19105 |
| Versionsnummer | 1.0 |
| (Fagudvalgets sammensætning se bilag) | |

Indhold

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Indhold..... | 2 |
| 1 Formål..... | 4 |
| 2 Baggrund..... | 4 |
| 2.1 Nuværende behandling..... | 5 |
| 2.2 Certolizumab pegol..... | 6 |
| 3 Kliniske spørgsmål | 6 |
| 3.1 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 6 |
| 3.2 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 8 |
| 3.3 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?..... | 10 |
| 3.4 Valg af effektmål..... | 11 |
| 4 Litteratursøgning | 13 |
| 5 Databehandling/analyse..... | 15 |
| 6 Andre overvejelser | 16 |
| 7 Referencer | 17 |
| 9 Bilag: Fagudvalgets sammensætning | 19 |

Forkortelser

| | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BSA: | <i>Body Surface Area</i> |
| CZP: | Certolizumab pegol |
| Dermbio: | National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) |
| DLQI: | <i>Dermatology Life Quality Index</i> |
| EMA: | <i>European Medicines Agency</i> |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| IL: | Interleukin |
| PASI: | <i>Psoriasis Area Severity Index</i> |
| PsA: | Psoriasisartropati, inflammation af led og bindevæv, der kan optræde i relation til psoriasis. Inflammationen kan manifestere sig som artrit. |
| PEG: | Polyethylenglycol |
| PICO: | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål) |
| RID: | <i>Relativ Infant Dosis</i> , relativ vægtjusteret dosis |
| SAE: | <i>Serious Adverse Event</i> , alvorlig uønsket hændelse |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| TNF: | <i>Tumor necrosis factor</i> , tumornekrosefaktorer |

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst med henblik på at vurdere den kliniske merværdi af certolizumab pegol (Cimzia) til følgende populationer: Voksne patienter (≥ 18 år), herunder gravide og ammende kvinder med moderat til svær psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen defineres populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for certolizumab pegol modtaget den 28. marts 2018.

Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en komparativ analyse mellem certolizumab pegol og de valgte komparatorer for både absolutte og relative værdier for de angivne populationer og i de angivne måleenheder (se tabel 1, 2 og 3). Ansøger bedes også rapportere data for de angivne øvrige overvejelser. Litteratursøgning og databehandling skal udføres som beskrevet i protokollen. Den endelige ansøgning skal indeholde informationer i henhold til Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

2 Baggrund

I Danmark som i øvrige dele af verden får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (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 (2016) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2016 var der registreret 3010 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksis 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 [5,7]. Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har 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 viser ligeledes, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8].

Mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis [8]. Psoriasis er almindeligvis ingen hindring for hverken at blive gravid eller amme, og kvinder med moderat til svær plaque psoriasis kan gennemføre et graviditetsforløb og amme efter graviditeten. Psoriasis vil hos kvinder ofte bedres under graviditet, mens andre vil opleve en forværring [9-12].

2.1 Nuværende behandling

I Danmark indledes 2. generations immunmodulerende behandling efter kriterier for igangsættelse defineret i RADS behandlingsvejledning [7] og retningslinjerne fra Dansk Dermatologisk Selskab [4]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI \geq 10, BASI \geq 10 % eller DLQI \geq 10. Der anvendes i dag tre tumor necrosis factor (TNF-alfa-hæmmere infliximab, eternacept og adalimumab) samt anti-interleukin(IL)-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17A (secukinumab og ixekizumab), anti-IL-17RA (brodalumab), anti-IL-23 (guselkumab) og PDE4 inhibitor (apremilast) til behandling af psoriasis. De fleste af disse behandlinger virker dæmpende på immunsystemet.

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil. Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [13,14].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. Der er i DDS guidelines samt RADS behandlingsvejledning opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingen skiftes afhængigt af behandlingsrespons. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i DermBio-databasen. For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

RADS behandlingsvejledning omfatter ikke gravide eller ammende kvinder. Som udgangspunkt pauseres biologisk behandling ved aktuelt¹ ønske om graviditet og/eller ved konstateret graviditet samt ved amning, idet ingen af de eksisterende lægemidler er godkendt ved EMA til brug under graviditet og amning [7]. Behandling vil så genoptages efter graviditet/når kvinden ikke længere ammer. Ved overvejelser om systemisk behandling under graviditet skal patient og partner omhyggeligt rådgives af en læge. Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet bør altid afvejes i forhold til potentiel skadelig effekt på fosteret ved medicinsk behandling. Ingen af de nuværende anvendte lægemidler til behandling af psoriasis er godkendt til behandling under hverken graviditet eller amning, da der ikke foreligger tilstrækkelige mængder sikkerhedsdata på nuværende tidspunkt. Ved behov for systemisk behandling af psoriasis under graviditet kan ciclosporin overvejes eller det biologiske lægemiddel adalimumab frem til 3. trimestre, hvor der fra gastroenterologi og reumatologi er en vis erfaring i brug under graviditet. Da adalimumab er et IgG1 antistof, passerer lægemidlet placenta med størst placenta passage i det sidste trimestre af graviditeten. Behandling med adalimumab anses for sikker under graviditet og amning dog med regelmæssig obstetrisk vurdering vedr. fostertilvækst og -udvikling og med det forbehold af børn født af mødre, som har modtaget behandling under graviditeten ikke vaccineres med levende vacciner indenfor de første 12 måneder, med mindre der er påvist umålelige koncentrationer af lægemidlet i barnet. Ciclosporin er ikke en biologisk behandling og vil derfor ikke altid være tilstrækkeligt effektiv til behandling af gravide patienter med meget stor sygdomsaktivitet. Ved behov for systemisk behandling under amning kan der ligeledes overvejes et af de biologiske lægemidler adalimumab eller infliximab, hvor infliximab aktuelt betragtes som første valg grundet datamængden. Evidensen for brug af biologiske lægemidler under graviditet og amning er for flere præparater sparsom og baseret på dyrestudier, case baserede studier samt samlede opgørelser over anvendelse i flere sygdomme. Dette afspejles i modstridende rekommandationer de faglige selskaber imellem og internationalt, hvor anbefalinger går fra ophør af medicin op til ½ år inden graviditet til brug under graviditet. Fagudvalget bemærker, at kontinuitet i den medicinske behandling af en kvinde, som skal behandles både under graviditet og amning, er vigtig og dermed af betydning for valg af medicinsk behandling.

¹ Ved aktuelt forstås fagudvalget inden for en tidshorisont på 6 måneder.

2.2 Certolizumab pegol

Cimzia er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan med startdosis på 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 2. uge; ved utilstrækkelig respons kan 400 mg hver 2. uge overvejes). Det aktive stof certolizumab pegol, forkortet CZP, er det antigenbindende fragment (Fab fragmentet) af et monoklonalt rekombinant humaniseret antistof. CZP virker ved at binde til cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF α) og binder således både frit og membranbundet TNF α . Ved binding neutraliseres TNF- α s biologiske funktion, hvorved den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, kan begrænses. CZP adskiller sig fra de eksisterende biologiske lægemidler pga. sin struktur med et pegyleret (PEG, polyethylenglycol) Fab-fragment og fravær af Fc regionen. Pegyleringen bevirker, at stoffets halveringstid forlænges. Fravær af Fc-regionen medfører, at CZP ikke binder til den neonatale Fc-receptor og derved ikke transporteres over placenta, hvilket ligger til grund for at CZP som det første lægemiddel har fået godkendelse til brug hos gravide og ammende kvinder [15]. CZP er i forvejen godkendt til brug hos patienter med reumatoid arthritis, aksial spondyloarthritis (svær betændelsessygdom i rygsøjlen) samt psoriasisarthritis [15].

3 Kliniske spørgsmål

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

Population

Populationen omfatter:

- Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling* og ikke har psoriasisarthritis.

*Ved kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling forstås psoriasispatienter, der opfylder de gældende kriterier jf. RADS behandlingsvejledning og Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer. Kriterierne er: (1) at der er tale om patienter med moderat til svær kronisk psoriasis defineret ved 10-reglen, hvor patienten ikke responderer på, har kontraindikationer overfor eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor methotrexat og lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA, og (2) hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør det, før biologisk behandling påbegyndes, overvejes, om patienten kan være kandidat til acitretin behandling [4].

Populationen omfatter ikke gravide eller ammende kvinder.

Subpopulation omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje TNF α -hæmmer:

- Ved behandlingssvigt er klinisk praksis at skifte til et lægemiddel med et andet target, hvorfor fagudvalget er interesseret i at se behandlingseffekterne specifikt for subgruppen af patienter med behandlingssvigt på tidligere 1. linjelægemidler med samme target som certolizumab pegol (dvs. adalimumab). Dette vil i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.

Intervention

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

Komparator

Certolizumab pegols effekt er jf. den foreløbige ansøgning undersøgt i et direkte sammenlignet studie med lægemidlet etanercept. Idet etanercept i RADS behandlingsvejledning er placeret i behandlingshierarkiet

efter 1. linjelægemidlerne adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab begrundet med den ringere effekt på hudsymptomer, finder både fagudvalget og ansøger (jf. deres foreløbige ansøgning) det mere relevant at sammenligne certolizumab pegol med et af de lægemidler, der aktuelt anbefales som 1. linjebehandling til den generelle patientpopulation med moderat til svær plaque psoriasis.

Fagudvalget definerer komparator som ét af de anbefalede 1. linjelægemidler i standarddoser jf. RADS baggrundsnotat [7] eller et af de to klinisk ligestillede alternativer jf. Medicinrådets anbefaling den 15. marts 2018 [13,14]. Fagudvalget finder ikke, at der er klinisk belæg for at udvælge ét af de pågældende lægemidler fremfor et andet.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelbehandlingsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientpræferencer og praktisk håndtering af lægemidler, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 6).

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.1

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle | Antaget hændelsesrate i komparator** |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| For den totale population (inkl. subpopulation) | | | | | |
| PASI75 | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter som opnår respons | 15 % absolut forskel | 75 % |
| PASI90 | Vigtig | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter som opnår respons | 15 % absolut forskel | 75 % |
| Livskvalitet målt ved DLQI | Vigtig | <i>Helbredsrelateret livskvalitet</i> | Opnået DLQI score 0-1 | 15 % absolut forskel | 75 % |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 5 % absolut forskel | 4 % |
| Behandlingsophør | Vigtig | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 15 % absolut forskel | 8 % |
| For subpopulation | | | | | |
| PASI90 hos patienter med tidligere svigt på 1. linje TNF α -hæmmer | Vigtig | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 15 % absolut forskel (non-inferiør)# | Ikke aktuelt |

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid i et kontrolleret set-up (dvs. ikke open-label).

** De anslåede hændelsesrater for komparator er baseret på de seneste opgjorte data i Dermbio samt data fra kliniske studier ved behandling med nuværende 1. linjelægemidler.

Den absolutte forskel er angivet i forhold til patienter, der i deres tidligere behandling har oplevet svigt på 1. linje-TNF-hæmmende lægemiddel.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.

3.2 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om at blive gravide med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Population

Populationen omfatter:

- Gravide kvinder samt kvinder, der aktuelt* ønsker at blive gravide (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling** og ikke har psoriasisartropati.

* Ved aktuelt forstås en tidshorisont inden for 6 måneder. **Se definition under 3.1.

Fagudvalget anslår, at behandling vil være relevant for cirka 5 patienter pr. år, idet det er fagudvalgets opfattelse, at de fleste patienter vil foretrække at undvære systemisk behandling under graviditeten.

Intervention

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

Komparatorer

Ciclosporin og adalimumab er begge relevante komparatorer for patientpopulationen af gravide kvinder samt kvinder med aktuelt ønske om graviditet:

- Ciclosporin, oral administration. Dosering justeres efter effekt og bivirkninger sædvanligvis 3 mg/kg legemsvægt i døgnet oralt fordelt på én dosis. Der behandles under hele graviditetsperioden.
- Adalimumab, subkutan injektion á 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 herefter hver 2. uge. Der behandles frem til 3. trimester, begrundet i

Da ingen af de biologiske lægemidler er godkendt til brug i forbindelse med graviditet, er ciclosporin det eneste relevante systemiske lægemiddel, som under visse forudsætninger kan anvendes under graviditet. Dette beror på data for ca. 900 eksponerede heraf mindst 150 i 1. trimester jf. Promedicin [16].

Idet patientpopulationen grundet deres svære sygdomsgrad er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, finder fagudvalget det også relevant med en komparator, adalimumab, der afspejler 1. linjebehandling. På baggrund af erfaringer med gastroenterologisk behandling af gravide [17] finder fagudvalget, at behandling med adalimumab til og med 2. trimester er en relevant komparator.

Fagudvalget er bevidste om, at der ikke findes meget data, som er registreret for behandling med adalimumab i 1. trimester.

Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle |
|----------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Plasmakonzentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel** | Vigtig | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | µg/mL | Målbare niveauer |
| PASI75 under graviditet | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter som opnår respons | 15 % absolut forskel |
| PASI90 under graviditet | Vigtig | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter som opnår respons | 15 % absolut forskel |
| Livskvalitet under graviditet | Vigtig | <i>Helbredsrelateret livskvalitet</i> | Opnået DLQI score 0-1 | 15 % absolut forskel |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn*** | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 5 % absolut forskel |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i gravide kvinder | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 5 % absolut forskel |

* For alle effektmål på nær plasmakonzentration ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

** Derudover ønskes placentar passage i 3. trimester beskrevet, herunder hvor lang tid efter fødsel lægemidlet kan detekteres i barnets blod.

*** Derudover ønskes en opgørelse af samtlige medfødte misdannelser og antal nyfødte med lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder ved behandling med lægemidlet og komparator med udgangspunkt i postmarketing data for at kunne vurdere en potentiel overhyppighed af medfødte misdannelser og væksthæmning.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentligheds-kriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.

3.3 Hvad er den kliniske merværdi af certolizumab pegol hos ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

Population

Populationen omfatter:

- Ammende kvinder (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling* og ikke har psoriasisartropati.

*Se definition under 3.1.

Fagudvalget anslår, at behandling vil være relevant for cirka 10 patienter per år, hvilket omfatter ammende kvinder, som også er blevet behandlet under graviditet, samt kvinder som først sættes i systemisk behandling i ammeperioden.

Intervention

Certolizumab pegol, subkutan injektion à 400 mg i uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge.

Komparatorer

Infliximab og adalimumab er begge relevante komparatorer for patientpopulationen af ammende kvinder:

- Infliximab, intravenøs administration. 5 mg/kg legemsvægt (80 kg) i uge 0, 2 og 6 herefter hver 8. uge.
- Adalimumab, subkutan injektion á 80 mg i uge 0, 40 mg i uge 1 og herefter hver 2. uge.

Ligesom for graviditet er ingen af de biologiske lægemidler godkendt til brug i forbindelse med amning. Infliximab er ikke godkendt til brug under amning, men da infliximab er umålelig i modermælk, og da det ikke er biotilgængelig pr. os, kan det formentlig anvendes [4]. Fagudvalget finder derfor, at infliximab er en relevant komparator. Infliximab placeres dog i behandlingshierarkiet efter adalimumab, ustekinumab, secukinumab og ixekizumab begrundet med den ugunstige bivirkningsprofil for infliximab i monoterapi jf. RADS behandlingsvejledning [7].

Ligesom for 3.2 finder fagudvalget det imidlertid relevant med en komparator, som også er 1. linjebehandling, og med baggrund i erfaringer fra gastroenterologisk behandling af ammende kvinder [17] finder fagudvalget, at behandling med adalimumab vil være en relevant komparator.

Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.4.

Tabel 3 Oversigt over valgte effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

| Effektmål | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle |
|--------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Relativ vægtjusteret dosis frem til 3-månedersalderen | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Procent | 10 % |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn* | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 5 % absolut forskel |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i ammende kvinder* | Kritisk | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | Andel patienter | 5 % absolut forskel |

* For effektmålene alvorlige uønskede hændelser ønskes data med længst mulig opfølgningstid for hele ammeperioden. Idet fagudvalget ikke finder, at populationen af ammende kvinder er stillet anderledes end den totale population med hensyn til PASI og DLQI (se tabel 1), ønskes disse ikke også opgivet for denne population.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

Den samlede kliniske merværdi af certolizumab pegol baseres på en tidshorisont på ét år.

3.4 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

PASI75 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. PASI75 er anvendt i RADS behandlingsvejledning og ligger til grund for de ligestillede lægemidler. For at kunne sammenligne certolizumab pegol med den valgte komparator vurderer fagudvalget, at lægemidlet skal vurderes på samme PASI-grundlag. PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72 hvor jo højere score desto sværere grad af psoriasis. Idet PASI-skalaen ikke er lineær, er en ændring i PASI uhensigtsmæssig som måleenhed. Længst mulig opfølgningstid med komparator er valgt som tidsenhed for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI75) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 %.

PASI75 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke psoriasisaktiviteten.

Alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Med tanke på den selekterede studiepopulation i de kliniske studier, og at der rapporteres på korttidsbivirkninger (≤ 1 år), vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 5 % anses for at være klinisk relevant for den samlede forekomst af SAEs.

Alvorlige uønskede hændelser ønskes også opgjort ved behandling under amning og graviditet. Her ønskes hændelserne opgjort for hhv. spædbørn og de gravide/ammende kvinder. Hos ammende kvinder kan der specifikt forekomme andre uønskede effekter, fx påvirkning af mælkeproduktionen eller særlige infektioner som vil medføre antibiotisk behandling, der kan medføre ammepause eller -ophør. For at kunne vurdere en eventuel overhyppighed af medfødte misdannelser og væksthæmning ved behandling under graviditet ønsker fagudvalget, at alvorlige uønskede hændelser hos de nyfødte børn suppleres med en gennemgang af eventuelt forekommende medfødte misdannelser og lav fødselsvægt i forhold til gestationsalder under behandling med lægemidlet/komparatorer med udgangspunkt i postmarketing data.

Relativ vægtjusteret dosis (relative infant dose, RID) angiver barnets eksponering som en vægtjusteret procent af moderens dosis (Relative Infant Dose = Infant's dose via milk (mg/kg/day) / Mother's dose (mg/kg/dag)). Det antages for dette estimat, at et barn indtager 150 ml modermælk per kg per døgn. RID er det bedst tilgængelige kvantitative estimat til risikovurdering i forbindelse med amning, da det afspejler hvor meget medicin et spædbarn eksponeres for. Det er en afgørende parameter for, om lægemidlet overhovedet må bruges under amning og effektmålet vægtes derfor som kritisk. Der er ikke international konsensus om niveauet for en acceptabel RID. Med tanke på, at der ikke forventes farmakologisk aktivitet

ved peroral eksponering for TNF-hæmmere, vurderer fagudvalget dog, at en RID på under 10 % vil være forenelig med amning. Frem til 3-måneders alderen er valgt som tidshorisont, begrundet i at barnet primært ernæres af modermælk i denne periode.

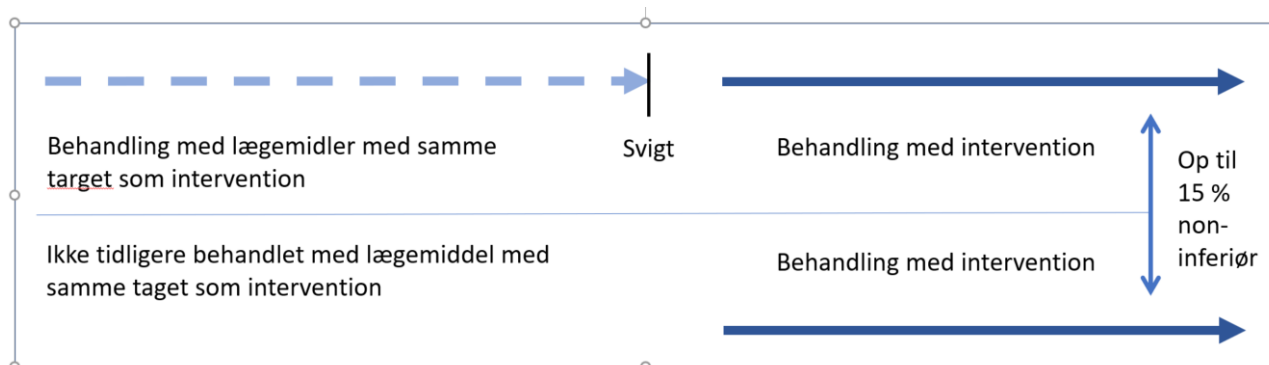
Vigtige effektmål

PASI90 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, hvorfor fagudvalget også ønsker at se data på PASI90 til grund for vurdering af klinisk effekt. Ligesom for PASI75 er længst mulig opfølgningstid med komparator valgt som tidsenhed. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 % er klinisk relevant.

PASI90 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke psoriasisaktiviteten.

PASI90 i subpopulation: *for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på 1. linje TNF- α -hæmmende lægemiddel* ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med certolizumab pegol har den ønskede effekt. En effekt af certolizumab pegol hos patienter, hvor adalimumab ikke har haft tilstrækkelig effekt, vil kunne betyde flere behandlingsmuligheder.

Fagudvalget ønsker dette belyst ved data på PASI90 og med en absolut forskel på op til 15 % (non-inferiør) i forhold til patienter i behandling med adalimumab med samme behandlingstid, som ikke tidligere har haft svigt på adalimumab (se illustration herunder).



DLQI reflekterer livskvalitet målt ved dermatologisk life quality index. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål, der berører seks domæner (symptomer og følelsesmæssig påvirkning, påvirkning af dagligdagsaktiviteter, fritid, arbejde og skole, personlige relationer samt gener i forbindelse med behandling), hvor hvert svar graderes på en skala fra 0-3, således at der opnås en scoring på 0-30, hvor 30 repræsenterer størst negativ påvirkning af livskvaliteten. Almindeligvis betragtes en negativ ændring på ≥ 4 point som klinisk relevant [18]. En DLQI score på 0 eller 1 anses imidlertid af fagudvalget som det ultimative behandlingsmål, hvilket betyder, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten [19]. Eftersom DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og ikke afspejler den fulde sygdomsbyrde, vægtes effektmålet af fagudvalget som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i respons (opnået score 0-1) på 15 % er et klinisk patientrelevant mål.

DLQI score 0-1 ønskes også særskilt opgjort for behandling under graviditet, da graviditeten i sig selv kan påvirke livskvaliteten.

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

behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en absolut forskel på 15 % er klinisk relevant.

Behandlingsophør ved behandling under graviditet eller amning vurderes som et mindre relevant effektmål, hvorfor det ikke vil blive tillagt vægt i vurderingen.

Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel reflekterer overførsel af lægemidlet fra mor til barn via placenta og vægtes som et vigtigt effektmål, idet tilstedeværelse af lægemidlet i plasma ikke nødvendigvis afspejler en risiko for spædbarnet. En målbar plasmakoncentration af lægemidlet anses som proxy for bivirkninger og toksicitet. Fagudvalget er interesseret i data for plasmakoncentrationen i spædbarnet ved fødsel dvs. inden for 24 timer. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevant forskel er et målbart niveau (dikotom variabel, ja/nej) af lægemidlet i løbet af spædbarnets første levedøgn. Fagudvalget vil ved vurdering af resultaterne også forholde sig til den anvendte analysemetode, idet denne er en forudsætning for analysekvaliteten og herved måleusikkerheden.

Fagudvalget ønsker endvidere placental passage i 3. trimester beskrevet, herunder hvor lang tid efter fødsel lægemidlet kan detekteres i barnets blod (både for intervention og komparatorer). Der findes en kasuistik om død pga. dissemineret BCG i 4,5-måneders alderen efter vaccination med BCG (levende vaccine) i 3-måneders alderen. Denne kasuistik samt detektion af TNF α -hæmmer i barnets blod i op til et år efter fødslen og deraf teoretisk mulighed for nedsat immunforsvar er baggrunden for, at det anbefales, at børn af mødre behandlet med TNF α -hæmmer ikke vaccineres med levende vacciner i første leveår, eller indtil TNF α -hæmmeren ikke længere kan måles i barnets blod.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMA's European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparator. EPAR'en for lægemidlet bedes indsendt til Medicinrådet, så snart denne modtages.

Søgetermer

Der skal laves en separat søgning for hvert af de kliniske spørgsmål. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

I forbindelse med de omfattende litteratursøgninger (især til de kliniske spørgsmål 2 og 3, som ikke er indsnævret på indikationen) kan ansøger vælge at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper samt publikationstyper.

Klinisk spørgsmål 1:

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[certolizumab pegol, Cimzia] Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p> | <p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p> | <p>[psoriasis] Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p> |
| <p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</p> | | |
| <p>[<generisk navn, handelsnavn på valgte komparator blandt 1. linjelægemidler>] Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p> | | |

Til besvarelse af det første kliniske spørgsmål bedes ansøger også foretage en søgning for subpopulation ift. tidligere behandlingsvigt. Det er dog ikke nødvendigt at udarbejde et separat prisma-flowdiagram.

Klinisk spørgsmål 2:

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[certolizumab pegol, Cimzia] Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p> | <p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p> | <p>[pregnancy] Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p> |
| <p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</p> | | |
| <p>[adalimumab, Humira] Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p> | | |
| <p>[cyclosporin, <handelsnavne>] Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p> | | |

Klinisk spørgsmål 3:

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [certolizumab pegol, Cimzia] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i> | <i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i> | [breastfeeding, lactation] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i> |
| <i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i> | | |
| [adalimumab, Humira] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i> | | |
| [infliximab, <handelsnavne>] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i> | | |

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser jf. de tre kliniske spørgsmål. Der skal således udarbejdes separate prisma-flowdiagrammer for udvælgelse af litteratur i henhold til de tre kliniske spørgsmål. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i henhold til Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, angives hvis muligt en grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Som udgangspunkt pauseres behandling ikke i den daglige klinik, da psoriasis er en kronisk sygdom, og der ofte ses effekttab ved opstart efter en behandlingspause. Men da behandlingen af psoriasis er langvarig, kan der alligevel opstå behov for midlertidig pausering af behandlingen eksempelvis i tilfælde af rejser, kirurgiske indgreb og anden sygdom. Derfor ønsker fagudvalget i deres vurdering at lægge vægt på mulighed for behandlingspauser.

Ligeledes ønsker fagudvalget at se data for vedligeholdelsesdosis, eventuelt serumkoncentrationer og hos velbehandlede patienter mulighed for dosisreduktion eller forlængelse af behandlingsintervaller.

Fagudvalget finder forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis relevant, idet et inferiørt stof kan fremstå som effektivt ved at give meget høj initialdosis. Fagudvalget ønsker derfor behovet for den højere startdosis belyst med henblik på vurdering af, om der kunne anvendes samme dosis i hele behandlingsforløbet.

Fagudvalget finder det desuden relevant at belyse behandlingsrisikoen for mandlig reproduktion.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for certolizumab pegol:

- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.
- Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd.

7 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 2016. 2016.
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. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):389-98.
10. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018. [Epub ahead of print].
11. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464-72.
12. Harder E, Andersen AN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1747-9.
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på

<http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

15. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion (post authorisation) Cimzia certolizumab pegol. April 26, 2018.
16. Promedicin Ciclosporin. Pro.medicin.dk, 2018.
17. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Guideline vedr. Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme: behandling under graviditet og amning. 2018. Se guideline på <https://www.dsgh.dk/guidelines>
18. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
19. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Br. J. Dermatol*. 2005;125:659-64.

9 Bilag: Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgænger

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

| <i>Navn:</i> | <i>Udpeget af:</i> |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Lars Erik Bryld Overlæge, ph.d. | LVS og Region Sjælland |
| <i>Dermatologi ikke repræsenteret</i> | Region Nordjylland |
| Lars Iversen Professor | Region Midtjylland |
| Flemming Andersen Ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d. | Region Syddanmark |
| Lone Skov Professor, overlæge, dr.med. | Region Hovedstaden |
| Maija Bruun Haastrup Klinisk farmakolog | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Thomas Loof Hedegård Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Eli Glückstadt Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |
| Andreas H.M. Hansen Patient/patientrepræsentant | 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), Susanne Thiesen Gren (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder) |