

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis

*Direkte indplacering af deucravacitinib til
patienter med moderat til svær plaque psoriasis
uden ledgener og guselkumab til patienter med
ledgener*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Rådet kan beslutte, at en behandlingsvejledning skal behandles på ny, hvis der fremkommer nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold. Det kan f.eks. dreje sig om nye lægemidler til indikationen eller nye oplysninger om sikkerheden af lægemiddelbehandlingen. En ændring kan udmønte sig i, at behandlingsvejledningen opdateres med ny information, eller der udgives et tillæg til behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	31. august 2023
-------------------------	-----------------

Ikrafttrædelsesdato	31. august 2023
----------------------------	-----------------

Dokumentnummer	177610
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Sagsoplysninger - deucravacitinib

Lægemiddel	Deucravacitinib (Sotyktu)
Indikation	Deucravacitinib er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Lægemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L04AA56

Sagsbehandling - deucravacitinib

Anmodning modtaget fra ansøger	3. oktober 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	26. januar 2023
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	11. august 2023
Rådets godkendelse af tillæg	31. august 2023
Sagsbehandlingstid	31 uger (217 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende psoriasis med og uden ledgener



Sagsoplysninger - guselkumab

Lægemiddel	Guselkumab (Tremfya)
Indikation	<p>Guselkumab er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.</p> <p>Guselkumab er desuden indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel</p>
Lægemiddelfirma	Janssen-Cilag
ATC-kode	L04AC16

Sagsbehandling - guselkumab

Anmodning modtaget fra ansøger	14. december 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	24. marts 2023
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	11. august 2023
Rådets godkendelse af tillæg	31. august 2023
Sagsbehandlingstid	22 uger og 6 dage (160 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende psoriasis med og uden ledgener

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Deucravacitinib	14
1.2	Guselkumab	15
2.	Metode.....	15
3.	Resultater	16
3.1	Studie og populationskarakteristik	16
3.1.1	POETYK-PSO1	16
3.1.2	POETYK-PSO2	17
3.1.3	ECLIPSE.....	17
3.1.4	Studie- og populationskarakteristika (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	17
3.2	Databehandling og analyse.....	18
3.2.1	Klinisk spørgsmål 1.....	18
3.2.2	Klinisk spørgsmål 2 - patienter med psoriasis og ledgener	18
3.3	Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	19
3.3.1	Risiko for bias (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	34
3.3.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	34
3.3.3	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler, klinisk spørgsmål 1	35
3.4	Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål	36
3.4.1	Resultater (hudsymptomer, livskvalitet og uønskede hændelser)	36
3.4.2	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til patienter med psoriasis og ledgener	37
3.5	Kriterier for opstart af behandling	38
3.6	Monitorering af behandling.....	39
3.7	Skift mellem præparater	39
3.7.1	Ved manglende effekt.....	39
3.7.2	Grundet bivirkninger	39
3.7.3	Økonomiske hensyn.....	39
3.8	Kriterier for seponering	40
4.	Referencer	41
5.	Sammensætning af fagudvalg	43
6.	Versionslog	44
7.	Bilag.....	45



Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Medicinrådet har i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#) vurderet, at adalimumab skal anvendes som 1. linjebehandling til min. 80 % af patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, se afsnit 3.5 vedr. Medicinrådets opstartskriterier. I afsnit 3.7 gennemgås kriterier for skift mellem behandling, som er gældende for f.eks. skift fra 1. til 2. linje.

Klinisk spørgsmål 1: patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener
Effekten af deucravacitinib er vurderet ved, at effektestimaterne fra studierne POETYK-PSO-1 og POETYK-PSO-2 er inkluderet i en netværksmetaanalyse baseret på den analyse, der foreligger i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#).

Baseret på evidensgennemgangen vurderer Medicinrådet, at deucravacitinib skal indplaceres i kategorien "overvej". Deucravacitinib er forbundet med relativt få bivirkninger og har effekt til patienter med psoriasis baseret på PASI90, dog ikke med så overbevisende effekt som lægemidlerne angivet i kategorien "anvend". Indplacering af deucravacitinib fremgår af nedenstående tabel.

Tabel A. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til min. 80 % af populationen hvortil 1. linjebehandling ikke kan anvendes (2. linjebehandling)	Bimekizumab	320 mg (givet som to doser) i uge 0, 4, 8, 12 og 16 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion.
	Brodalumab	210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Guselkumab	100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion.
	Ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion.
	Risankizumab	150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge. Subkutan injektion.



	Secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej[¶] (3. linjebehandling)	Certolizumab pegol	400 mg subkutan injektion i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge.
	Deucravacitinib	6 mg oralt én gang dagligt.
	Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Tildrakizumab	100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt ≥ 90 kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt. Subkutan injektion.
	Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linjebehandling)	Apremilast	Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.
	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Dimethylfumarat [§]	Titreringsforløb til maksimalt 720 mg/dag. Peroralt.
	Etanercept	25 mg subkutan injektion 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept	50 mg subkutan injektion 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinrådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne. Lægemidler, der er anført som 2. linjebehandling vil derfor være 2.-7. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 8.-11. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

[¶]Lægemidlerne angivet under "Overvej" vil i lægemiddelrekommandationen være rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

[§]Dimethylfumarat er markedsført, men lægemidlet er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler. Dimethylfumarat vil derfor ikke fremgå af den kommende lægemiddelrekommandation.



Klinisk spørgsmål 2: patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener
Guselkumab indgik allerede i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#), for patienter med psoriasis uden ledgener (klinisk spørgsmål 1). Guselkumab har herefter fået indikation til patienter med psoriasisartrit, og derfor er guselkumab indplaceret i klinisk spørgsmål 2 vedr. patienter med ledgener. Til patienter med psoriasis og ledgener er det nødvendigt at behandle med et lægemiddel, der har god effekt på både patientens hudsymptomer samt de ledgener, patienterne har.

Fagudvalget har inddraget Medicinrådets konklusion vedr. guselkumabs effekt til patienter med psoriasisartrit, hvor det blev vurderet at guselkumab var et mindre effektivt lægemiddel end den daværende standardbehandling. Fagudvalget vurderer, at denne konklusion kan overføres til patienter med psoriasis og ledgener, dvs. at guselkumab ikke forventes at være et ligeså effektivt middel til behandling af patientens ledgener som de øvrige lægemidler, der er angivet i kategorien "anvend". Derfor vurderer Medicinrådet, at guselkumab skal indplaceres i kategorien "overvej". Indplacering af guselkumab fremgår af nedenstående tabel.

Table B. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med moderat til svær plaque psoriasis med ledgener, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til 80 % af populationen* (2. linje-behandling)	Ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion.
	Secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
Overvej ^a (3. linje-behandling)	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Guselkumab	100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion.
	Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
Anvend ikke rutinemæssigt	Apremilast	Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.



Anbefaling	Lægemiddel	Administration og dosis
(4. linje-behandling)	Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Etanercept	25 mg 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept	50 mg 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Medicinerådet anbefaler sekventiel brug af lægemidlerne. Lægemidler, der er anført som 2. linjebehandling vil derfor være 2.-3. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 4.-6. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

[‡]Lægemidlerne angivet under "Overvej" vil i lægemiddelrekommandationen være rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige præparater angivet i "anvend"-kategorien, har Medicinerådet i [Baggrund for Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#) vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Det nuværende kliniske sammenligningsgrundlag er udarbejdet for lægemidler angivet i "overvej" og "anvend". Medicinerådet har opdateret det kliniske sammenligningsgrundlag med relevante informationer vedr. deucravacitinib og guselkumab.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger)
- En gennemsnitlig patient vejer 90 kg.

Tabel C. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 18-måneders behandling for en gennemsnitlig patient med moderat til svær psoriasis uden ledgener og med en kropsvægt på 90 kg

Lægemiddel	Sammenlignings-dosis	Sammenlignende vedligeholdelses-dosis	Sammenligningsgrundlag
Deucravacitinib	6 mg én gang dagligt	6 mg én gang dagligt	3276 mg
Guselkumab	100 mg i uge 0 og 4	100 mg hver 8. uge	1025 mg



Omkostningsanalyse

Medicinrådets omkostningsanalyse er kun foretaget for lægemidler angivet i "anvend". Da der ikke er ændret i rækkefølgen af lægemidler i denne kategori, har Medicinrådet ikke opdateret omkostningsanalysen. Lægemidlerne angivet under "Overvej" vil i lægemiddelrekommandationen være rangeret efter lægemidlets pris (for den samlede dosis angivet i det kliniske sammenligningsgrundlag), hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlernes effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til behandlingsvejledninger, herunder direkte indplacering af nye lægemidler og indikationer i en eksisterende behandlingsvejledning. Udkastet danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger vedr. konklusionen i en behandlingsvejledning, herunder indplacering af nye lægemidler og indikationsudvidelser i den kliniske behandlingsrækkefølge.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 43.



Begreber og forkortelser

2. generations immunmodulerende behandling: antistoffer, der via blokering af forskellige signalveje virker dæmpende på immunsystemet

ACR: *American College of Rheumatology*

CI: Konfidensinterval

DDS: Dansk Dermatologisk Selskab

DLQI: Dermatologisk livskvalitetsindex (*Dermatology Life Quality Index*)

EPAR: *European Public Assessment Report*

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til at vurdere evidens (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

MKRF: Midste klinisk relevante forskel

IL: Interleukin

OR: Odds ratio

PASI: *Psoriasis area and severity index*

PGA: *Physician's Global Assessment*

PICO: Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome*)

RCT: Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)

RR: Relativ risiko

SAE: Alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event*)

sPGA: Static Physician's Global Assessment

TYK2: Tyrosin kinase 2

TNF: *Tumor necrosis factor*

UVB: Ultraviolet lys type B

WHO: *World Health Organisation*



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af BMS' ansøgning vedr. vurdering af deucravacitinib og Janssen-Cilags ansøgning vedr. vurdering af guselkumab. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af lægemidlerne i [Medicinrådet behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis](#).

Deucravacitinib bliver sammenlignet med de øvrige interventioner, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1, og guselkumab bliver sammenlignet med interventionerne, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 2.

Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har ledgener?

Population:

Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har ledgener.

Intervention:

- Deucravacitinib

Komparator:

- Dimethylfumarat
- Apremilast
- Etanercept
- Infliximab
- Ustekinumab
- Secukinumab
- Ixekizumab
- Guselkumab
- Brodalumab
- Certolizumab pegol
- Tildrakizumab
- Risankizumab



Effektmål:

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-1.

Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og har ledgener?

Population:

Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og har ledgener.

Intervention:

- Guselkumab

Komparator:

- Apremilast
- Etanercept
- Infliximab
- Ustekinumab
- Secukinumab
- Ixekizumab
- Certolizumab pegol

For at benytte et lægemiddel til en patient med psoriasis og ledgener bør der være evidens for, at et lægemiddel har effekt på patientens hudgener samt patientens ledgener. Af denne grund er det kun lægemidler, som har indikation til både psoriasis og psoriasisartrit, som inkluderes i klinisk spørgsmål 2

Effektmål:

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-1.

Tabel 1-1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI90	Kritisk	10 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår mindst 90 % forbedring	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	5 %-points forskel i andelen af patienter, der får SAE's	Klinisk faglig vurdering



Effektmål*	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI75	Vigtigt	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår mindst 75 % forbedring	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtigt	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1	Klinisk faglig vurdering
		Ændring på 4 point på DLQI-skalaen	Reference [1]
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtigt	5 %-points forskel i andelen af patienter der ophører med behandling	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	5 %-points forskel i andelen af patienter der ophører med behandling	Klinisk faglig vurdering

PASI: psoriasis area and severity index, SAEs: serious adverse events, DLQI: dermatology life quality index, ACR: American College of Rheumatology. * For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid for at muliggøre en vurdering af langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt samt bivirkninger. De mindste klinisk relevante forskelle er dog fastsat med en forventning om, at der for hovedparten af lægemidlerne kun vil være placebokontrollerede data frem til uge 12-16.

Jf. [Medicinrådets protokol vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.1](#) var effektmålet ACR50 relevant at inddrage for patienter med psoriasis og ledgener for at belyse lægemidternes effekt på patienternes ledgener. I [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#) blev der dog ikke identificeret data, som kunne belyse effekten af de inkluderede interventioner for effektmålet ACR50. ACR50 vil derfor ikke fremgå af dette tillæg. For at belyse hvorvidt lægemidlerne har effekt på patienternes ledgener, vil dette tillæg i stedet inddrage konklusioner fra vurderinger af lægemidler til psoriasisartrit foretaget af Medicinrådets fagudvalg vedr. psoriasisartrit.

1.1 Deucravacitinib

Deucravacitinib (Sotyktu) er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Deucravacitinib gives oralt og den anbefalede dosis er 6 mg én gang dagligt.

Deucravacitinib hæmmer tyrosin kinase 2 (TYK2) og er det første lægemiddel med indikation til psoriasis, som har denne virkningsmekanisme. Deucravacitinibs binding til TYK2 betyder, at TYK2 ikke kan aktiveres, og dermed at deucravacitinib hæmmer funktionen af TYK2. Hvis TYK2 aktiveres, medierer enzymet signalering af interleukin-23 (IL-23), interleukin-12 (IL-12) og type I-interferoner (IFN), som er cytokiner, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Deucravacitinib hæmmer således



frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner og kemokiner, som medvirker til udviklingen af psoriasis.

Deucravacitinib er ikke indiceret til andre sygdomme.

1.2 Guselkumab

Virkningsmekanisme og dosering er allerede beskrevet i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2.](#)

Guselkumab har også indikation til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel.

2. Metode

Klinisk spørgsmål 1 – deucravacitinib

Virksomheden har indsendt dokumentation i form af resultater fra de pivotale studier (POETYK-PSO-1 og POETYK-PSO-2), der ligger til grund for EMAs godkendelse af deucravacitinib. I disse studier sammenlignes effekten af deucravacitinib med placebo og apremilast.

Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg. Effektestimaterne fra POETYK-PSO-1 og POETYK-PSO-2 studierne er blevet inkluderet i netværksmetaanalyserne med udgangspunkt i analyserne i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.2.

Klinisk spørgsmål 2 – guselkumab

I netværksmetaanalyserne, der er inkluderet i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis – version 1.2.](#), er effektestimater vedr. guselkumab allerede inkluderet. Virksomheden har indsendt yderligere dokumentation i form af resultater for et studie, ECLIPSE, der er udgivet efter offentliggørelsen af ovenstående behandlingsvejledning.

Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg.



3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen.

Tabel 3-1. Litteratur, som er inkluderet vedr. deucravacitinib og guselkumab

Studienavn [NCT-nummer]	Kilde	Lægemiddel
POETYK-PSO1 [NCT03624127]	Armstrong 2022	Deucravacitinib
POETYK-PSO2 [NCT03611751]	Strober 2022	Deucravacitinib
ECLIPSE [NCT03090100]	Reich 2019	Guselkumab

3.1.1 POETYK-PSO1

POETYK-PSO1 [2] er et randomiseret, blindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af deucravacitinib sammenlignet med placebo eller apremilast til patienter med moderat til svær psoriasis (defineret som *static Physician's Global Assessment* (sPGA) ≥ 3 , PASI ≥ 12 , og body surface area $\geq 10\%$). Studiet blev udført i Canada, Kina, Tyskland, Japan, Polen, Rusland, Sydkorea, Spanien, Taiwan, Storbritannien og USA. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til enten deucravacitinib (6 mg én gang dagligt, n = 332), placebo (n = 166) eller apremilast (opstartet med 10 mg dagligt og i løbet af de første 5 dage titreret op til 30 mg to gange dagligt, n = 168). Patienter, som modtog deucravacitinib, modtog behandling i op til 52 uger. Patienter, som modtog placebo, skiftede efter 16-ugers behandling til behandling med deucravacitinib. Patienter, som modtog apremilast, blev efter 24-ugers behandling vurderet ift. effekt af behandlingen. Patienter, som ikke havde opnået $\geq 50\%$ reduktion i PASI (PASI50) sammenlignet med baseline, skiftede til behandling med deucravacitinib. Patienter, som havde opnået PASI50, forblev på behandling med apremilast. Randomiseringen var stratificeret efter geografisk region (USA, Japan, Kina og resten af verden), tidligere brug af biologiske lægemidler og kropsvægt.

Det primære effektmål i studiet var PASI75 og sPGA 0/1. Sekundære effektmål inkluderede sPGA0, PASI90 og PASI100, scalp-specific PGA0/1, PGA-F 0/1.



3.1.2 POETYK-PSO2

POETYK-PSO2 [3] er et randomiseret, blindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af deucravacitinib sammenlignet med placebo eller apremilast til patienter med moderat til svær psoriasis. Studiedesignet for POETYK-PSO2 er overordnet tilsvarende POETYK-PSO1, ift. inklusion og eksklusionskriterier, stratifikationsfaktorer samt definition af moderat til svær psoriasis m.m. Derfor fremhæves der i dette afsnit kun parametre, hvor tilgange er væsentligt anderledes end i POETYK-PSO1.

Studiet blev udført i 16 lande, inkl. USA, Australien, Canada, Finland, Frankrig, Polen, Sverige og Storbritannien. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til enten deucravacitinib (6 mg én gang dagligt, n = 511), placebo (n = 255) eller apremilast (opstartet med 10 mg dagligt og i løbet af de første 5 dage titreret op til 30 mg to gange dagligt, n = 254). Patienter, som modtog placebo, skiftede efter 16-ugers behandling til behandling med deucravacitinib. Patienter, som modtog apremilast, modtog behandling op til 52 uger. Patienter, som modtog deucravacitinib, blev efter 24-ugers behandling vurderet ift. effekt af behandlingen. Patienter, som ikke havde opnået $\geq 75\%$ reduktion i PASI (PASI75) sammenlignet med baseline, forblev på behandling med deucravacitinib. Patienter, som havde opnået $\geq 75\%$ reduktion i PASI (PASI75) sammenlignet med baseline, blev rerandomiseret 1:1 til deucravacitinib eller placebo.

3.1.3 ECLIPSE

ECLIPSE [4] er et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret fase 3-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af guselkumab sammenlignet med secukinumab til patienter ≥ 18 år med moderat til svær plaque-type psoriasis (PASI ≥ 12 , Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥ 3 , kropsoverfladeareal involvering $\geq 10\%$ i ≥ 6 måneder) som var kandidater til fototerapi eller systemisk terapi.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til guselkumab, 100 mg i uge 0, 4, 12 og herefter hver 8. uge indtil uge 44 (n = 534) eller secukinumab 300 mg administreret som 2 x 150 mg injektioner i uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter hver 4 uge indtil uge 44 (n = 514). Patienterne modtog deres sidste dosis i uge 44; effekt blev vurderet frem til uge 48, og sikkerhed blev vurderet frem til uge 56. Post-hoc subgruppeanalyser fra ECLIPSE-studiet sammenligner guselkumab med secukinumab til patienter med moderat til svær psoriasis (n = 1.048), heraf 176 patienter (17 %) med selvrapporeret psoriasisartrit.

Det primære effektmål i studiet var PASI90 i uge 48. Sekundære effektmål var PASI75 i uge 12 og 48, PASI90 i uge 12, PASI75 i uge 12, PASI 100 i uge 48 IGA-score 0 i uge 48 og IGA-score 0 eller 1 i uge 48.

3.1.4 Studie- og populationskarakteristika (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Studie- og populationskarakteristika for de inkluderede studier vedr. deucravacitinib (POETYK PSO 1 og POETYK PSO 2) samt guselkumab (ECLIPSE) fremgår af bilag 1. Fagudvalget vurderer, at alle 3 studier er tilstrækkeligt sammenlignelige med de øvrige studier til besvarelse af henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2 til, at de kan indgå i netværksmetaanalyserne.



3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er databehandlingen og analyserne beskrevet.

3.2.1 Klinisk spørgsmål 1

I denne evidensgennemgang er tilgangen tilsvarende [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#), dvs. der er udført netværksmetaanalyser for hvert enkelt effektmål.

For flere af effektmålene (PASI90, PASI75, alvorlige uønskede hændelser), er der foretaget analyser ved to opfølgningstidspunkter, hhv. 10-16-ugers opfølgningstid og op til 24-52-ugers opfølgning. Dette skyldes, at Medicinrådet ønsker længst mulig opfølgningstid, men da det ikke er alle studier, som har inkluderet analyser ud over 16 uger, er det nødvendigt også at inddrage effektestimater vedr. 10-16 uger for at få belyst alle de relevante interventioner.

3.2.2 Klinisk spørgsmål 2 - patienter med psoriasis og ledgener

Som beskrevet i afsnit 1 er det kun lægemidler, som har indikation til både psoriasis og psoriasisartrit, som inddrages i klinisk spørgsmål 2.

I behandlingsvejledningen er analysen for patienter med psoriasis og ledgener foretaget på ITT-populationen og ikke specifikt for patienter med ledgener, som det ellers var specificeret i [protokollen](#). En analyse baseret på ITT-population vil ligeledes blive anvendt i dette tillæg.

For at belyse, hvorvidt lægemidlerne har effekt på patienternes ledgener, vil dette tillæg derfor også benytte konklusioner fra vurderingen af [vurdering af guselkumab til psoriasisartrit](#) foretaget af fagudvalget vedr. gigtsygdomme.

Tabel 3-2. Overblik over analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
1 og 2	Netværksmetaanalyse psoriasis udbredelses- og sværhedsgrad livskvalitet alvorlige uønskede hændelser behandlingsophør grundet uønskede hændelser behandlingsophør grundet manglende effekt	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der lavet netværksmetaanalyser, hvor det er muligt. Alle analyser er foretaget med en random effects frekventistisk netværksmetaanalyse. Et af resultaterne herfra er P-scores, som kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler [5].	PASI90, PASI75, Alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør grundet bivirkninger, behandlingsophør grundet manglende effekt.



3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Analyseresultater for de inkluderede studier fremgår af bilag 2. Nedenfor er resultaterne af netværksmetaanalyserne for de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf. I netværksmetaanalyserne er lægemidlerne rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Nedenstående gennemgang vil primært fokusere på resultater og indplacering af deucravacitinib. For de øvrige interventioner er rangering per effektmål beskrevet i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2](#).

PASI90 (Kritisk)

PASI90 er et kritisk mål for lægemidlernes effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI med mindst 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90, og i protokollen er MKRF defineret som værende 10 %-points forskel. Effektmålet PASI90 er analyseret med en netværksmetaanalyse ved både 10-16 uger og ved uge 52. Netværket for data ved uge 10-16 er illustreret i (bilag 4), og resultaterne fremgår af Tabel 3-3 samt Figur 3-1.

Grundet studie-designet i POETYK-PSO1 og POETYK-PSO2 kan deucravacitinib ikke indgå i den komparative analyse for PASI90 ved 52-ugers opfølgningstid, idet patienter, der modtog placebo, overgik til behandling med deucravacitinib, mens behandling af patienter, der modtog apremilast, blev tilrettelagt på basis af deres respons i de første 24-ugers behandling. Derfor kan effekten af deucravacitinib efter 52 uger kun sammenlignes narrativt med de øvrige lægemidler, som fremgår af Tabel 3-5. Den narrative gennemgang af effekten ved 52 uger inkluderes, da dette har været betydende for rangering af lægemidlerne i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2.

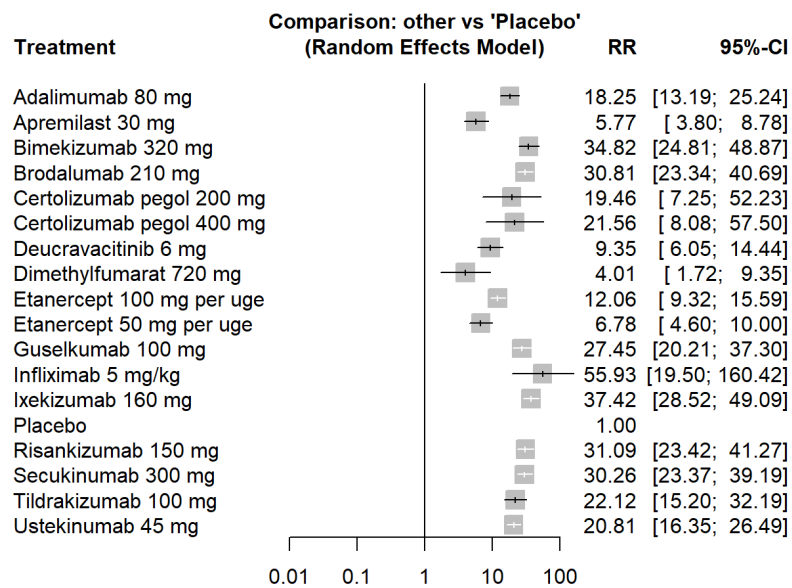
Tabel 3-3. Netværksmetaanalyse for at opnå mindst PASI90 efter 10-16-ugers behandling

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Infliximab 5 mg/kg	55,93 [19,50; 160,42] [*]	0,93	82,48 (27,78; 98,50)
Ixekizumab 160 mg	37,42 [28,52; 49,09] [*]	0,90	54,68 (41,33; 72,21)
Bimekizumab 320 mg	34,82 [24,81; 48,87] [*]	0,85	50,78 (35,75; 71,89)
Risankizumab 150 mg	31,09 [23,42; 41,27] [*]	0,76	45,18 (33,66; 60,47)
Brodalumab 210 mg	30,81 [23,34; 40,69] [*]	0,75	44,77 (33,54; 59,60)
Secukinumab 300 mg	30,26 [23,37; 39,19] [*]	0,73	43,94 (33,59; 57,34)



Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Guselkumab 100 mg	27,45 [20,21; 37,30] [*]	0,65	39,72 (28,84; 54,50)
Certolizumab pegol 400 mg	21,56 [8,08; 57,50] [*]	0,57	30,87 (10,64; 84,84)
Tildrakizumab 100 mg	22,12 [15,20; 32,19] [*]	0,52	31,71 (21,32; 46,83)
Certolizumab pegol 200 mg	19,46 [7,25; 52,23] [*]	0,49	27,72 (9,38; 76,92)
Ustekinumab 45 mg	20,81 [16,35; 26,49] [*]	0,49	29,75 (23,05; 38,27)
Adalimumab 80 mg	18,25 [13,19; 25,24] [*]	0,43	25,90 (18,31; 36,39)
Etanercept 100 mg per uge	12,06 [9,32; 15,59] [*]	0,30	16,60 (12,50; 21,90)
Deucravacitinib 6 mg	9,35 [6,05; 14,44] [*]	0,24	12,54 (7,59; 20,18)
Etanercept 50 mg per uge	6,78 [4,60; 10,00] [*]	0,16	8,68 (5,40; 13,51)
Apremilast 30 mg	5,77 [3,80; 8,78] [*]	0,12	7,17 (4,20; 11,68)
Dimethylfumarat 720 mg	4,01 [1,72; 9,35] [*]	0,08	4,51 (1,08; 12,54)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 90 % forbedring af psoriasis' udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår PASI90 med placebo.



Figur 3-1. Netværksmetaanalyse for at opnå mindst PASI90 efter 10-16-ugers behandling



Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 90 % forbedring af psoriasis' udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo.

Baseret på den nedre grænse for konfidensintervallet for de relative effektforskelle i Tabel 3-3, er effekten af deucravacitinib sammenlignelig med etanercept 50 mg, apremilast og dimethylfumarat, som i den nuværende behandlingsvejledning er vurderet som de dårligste lægemidler ift. effekt på PASI90. Baseret på punkttestimater for den absolutte effektforskel opnår deucravacitinib dog en klinisk relevant forbedring sammenlignet med placebo (min 10 %-point), hvilket ikke er tilfældet med etanercept 50 mg. Baseret på 10-16 ugers data, vurderer Medicinrådet, at deucravacitinib er sammenlignelig med etanercept 50 mg.

Netværket for data ved uge 52 er illustreret i Figur 7-2 (bilag 4), og resultaterne fremgår af Tabel 3-4.

Tabel 3-4. Netværksmetaanalyse for at opnå mindst PASI90 efter 52-ugers behandling.

Intervention	RR versus brodalumab	P-score	Absolut forskel versus brodalumab
Risankizumab 150 mg	1,13 [0,94; 1,36]	0,97	9,73 (-4,50; 25,84)
Brodalumab 210 mg	Brodalumab 210 mg	0,76	0,00 (0,00; 0,00)
Ixekizumab 160 mg	0,86 [0,71; 1,04]	0,44	-10,57 (-21,61; 2,80)
Secukinumab 300 mg	0,82 [0,70; 0,95] [*]	0,33	-13,52 (-22,05; -3,59)
Ustekinumab 45 mg	0,66 [0,59; 0,74] [*]	0,00	-25,07 (-30,09; -19,47)

Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 90 % forbedring af psoriasis udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI efter 52-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med brodalumab. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med brodalumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår PASI90 ved behandling med brodalumab.

Supplerende langtidsopfølgingsdata til narrativ sammenligning

Tabel 3-5. PASI90 single-arm langtidsdata (minimum 48 uger) fra de inkluderede studier

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Tidshorisont, uger	n	PASI90, %
VOYAGE 1 [6]	NCT02207231	Guselkumab	48	329	76,3
UNCOVER-3 [7]	NCT01597245	Ixekizumab	60	385	73
JUNCTURE [8]	NCT01636687	Secukinumab	52	61	64,1
FEATURE [9]	NCT01555125	Secukinumab	52	58	62,1
Reich 2005 [10]	IA	Infliximab	50	281	45



Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Tidshorisont, uger	n	PASI90, %
Menter 2007 [11]	IA	Infliximab	52	150	34,3
LIBERATE [12]	NCT01690299	Apremilast	52	74	17,6

Andel patienter, der opnår PASI90 (90 % forbedring af psoriasis' udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI) efter den angivne behandlingstid med de enkelte lægemidler.

Af de lægemidler, hvor der er data med opfølgning over 48-ugers opfølgning, er apremilast det lægemiddel, hvor den laveste andel (17,6 %) af patienterne opnår PASI90. Til sammenligning opnår 32,5 % af patienterne, der behandles med deucravacitinib PASI90 efter 24-ugers behandling, og 27 % efter 16-ugers behandling [3], dvs. at nogle patienter først opnår den fulde effekt af deucravacitinib efter en længere behandlingsperiode.

Vurdering af PASI90

Fagudvalget vægter langtidsrespons højere (dvs. 48 uger eller længere) end initialrespons (10-16 uger). Det betyder, at hvis et lægemiddel viser bedre effekt efter 52 uger end 16 uger, kan det lede til en bedre placering, end hvis lægemidlets effekt blot er vurderet efter 16 uger. Fagudvalget vurderer, at den fulde effekt af deucravacitinib først opnås efter 24-ugers behandling, men niveauet for effekten ved længere opfølgningstid kendes ikke. Dog viser data vedr. PASI75 fra POETYK-PSO1, at effekten er sammenlignelig ved 24- og 52-ugers opfølgningstid [2], hvilket fagudvalget også lægger til grund for vurderingen af deucravacitinib.

Fagudvalget vurderer, at deucravacitinib har sammenlignelig effekt med etanercept 100 mg vedr. PASI90.

Alvorlige uønskede hændelser (Kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke medfører alvorlige uønskede hændelser, da psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingen derfor oftest er langvarig. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der udvikler alvorlige uønskede hændelser, og i protokollen er MKRF defineret som værende 5 %-points forskel. Effektmålet er analyseret vha. en netværksmetaanalyse for henholdsvis uge 10-16 og uge 24-52.

Netværket for data ved uge 10-16 er illustreret i

Figur 7-2. Netværk vedr. PASI90, uge 52

(bilag 4), og resultaterne fremgår af

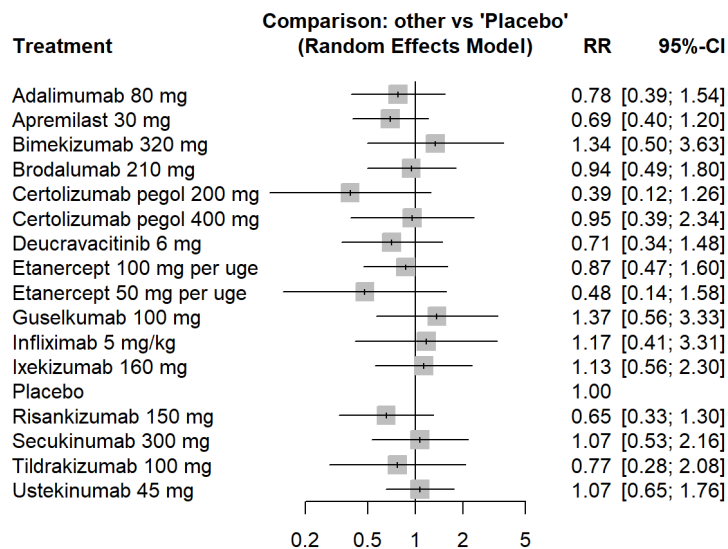
Tabel 3-6 samt Figur 3-2.



Tabel 3-6. Netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Certolizumab pegol 200 mg	0,39 [0,12; 1,26]	0,87	-1,06 (-1,52; 0,44)
Etanercept 50 mg per uge	0,48 [0,14; 1,58]	0,79	-0,90 (-1,47; 1,00)
Risankizumab 150 mg	0,65 [0,33; 1,30]	0,71	-0,60 (-1,16; 0,52)
Apremilast 30 mg	0,69 [0,40; 1,20]	0,68	-0,53 (-1,04; 0,35)
Deucravacitinib 6 mg	0,71 [0,34; 1,48]	0,65	-0,50 (-1,14; 0,83)
Adalimumab 80 mg	0,78 [0,39; 1,54]	0,59	-0,39 (-1,05; 0,94)
Tildrakizumab 100 mg	0,77 [0,28; 2,08]	0,58	-0,40 (-1,23; 1,87)
Etanercept 100 mg per uge	0,87 [0,47; 1,60]	0,51	-0,23 (-0,92; 1,04)
Brodalumab 210 mg	0,94 [0,49; 1,80]	0,45	-0,10 (-0,87; 1,39)
Certolizumab pegol 400 mg	0,95 [0,39; 2,34]	0,44	-0,08 (-1,06; 2,32)
Placebo	Placebo	0,39	0,00 (0,00; 0,00)
Secukinumab 300 mg	1,07 [0,53; 2,16]	0,37	0,11 (-0,82; 2,00)
Ustekinumab 45 mg	1,07 [0,65; 1,76]	0,34	0,12 (-0,60; 1,31)
Infliximab 5 mg/kg	1,17 [0,41; 3,31]	0,33	0,30 (-1,01; 3,98)
Ixekizumab 160 mg	1,13 [0,56; 2,30]	0,33	0,22 (-0,77; 2,24)
Bimekizumab 320 mg	1,34 [0,50; 3,63]	0,25	0,59 (-0,87; 4,53)
Guselkumab 100 mg	1,37 [0,56; 3,33]	0,23	0,64 (-0,75; 4,02)

Relativ risiko (RR) for at udvikle en alvorlig uønsket hændelse efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der udvikler en alvorlig uønsket hændelse ved behandling med placebo.



Figur 3-2. Netværksmetaanalyse for andel patienter, der udvikler en alvorlig uønsket hændelse efter 10-16-ugers behandling

Relativ risiko (RR) for at udvikle en alvorlig uønsket hændelse efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo.

Konfidensintervallerne er for alle lægemidler relativt brede, og ingen af lægemidlerne i netværket adskiller sig statistisk signifikant fra placebo. Baseret på rangeringen ved P-scoren er certolizumab pegol 200 mg forbundet med færrest alvorlige uønskede hændelser, mens bimekizumab og guselkumab er de lægemidler, der er forbundet med flest alvorlige uønskede hændelser, sammenlignet med placebo. Fagudvalget vurderer, baseret på den relative og absolutte effektforskel samt P-scoren, at forekomsten af alvorlige uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling med deucravacitinib er på niveau med forekomsten ved behandling med apremilast. Data indikerer dermed, at deucravacitinib medfører færre alvorlige uønskede hændelser end placebo.

Netværket for data ved uge 52 er illustreret i Figur 7-4 (bilag 4), og resultaterne fremgår af Tabel 3-7 samt Figur 3-3.

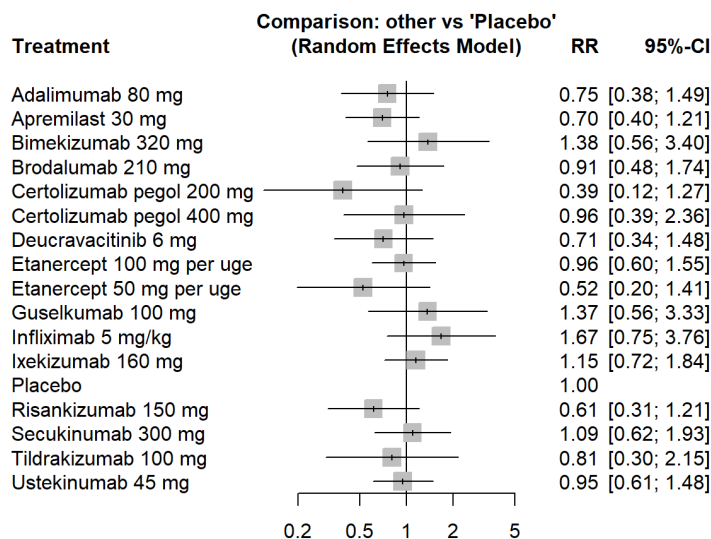
Tabel 3-7. Netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser efter 24-52-ugers behandling

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Certolizumab pegol 200 mg	0,39 [0,12; 1,27]	0,88	-1,10 (-1,58; 0,48)
Etanercept 50 mg per uge	0,52 [0,20; 1,41]	0,79	-0,85 (-1,45; 0,74)
Risankizumab 150 mg	0,61 [0,31; 1,21]	0,77	-0,70 (-1,24; 0,37)
Apremilast 30 mg	0,70 [0,40; 1,21]	0,69	-0,54 (-1,07; 0,38)
Deucravacitinib 6 mg	0,71 [0,34; 1,48]	0,66	-0,52 (-1,19; 0,87)



Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab 80 mg	0,75 [0,38; 1,49]	0,63	-0,45 (-1,12; 0,89)
Tildrakizumab 100 mg	0,81 [0,30; 2,15]	0,57	-0,35 (-1,26; 2,06)
Brodalumab 210 mg	0,91 [0,48; 1,74]	0,49	-0,16 (-0,94; 1,33)
Ustekinumab 45 mg	0,95 [0,61; 1,48]	0,47	-0,09 (-0,71; 0,86)
Etanercept 100 mg per uge	0,96 [0,60; 1,55]	0,45	-0,07 (-0,72; 0,98)
Certolizumab pegol 400 mg	0,96 [0,39; 2,36]	0,45	-0,07 (-1,09; 2,46)
Placebo	Placebo	0,41	0,00 (0,00; 0,00)
Secukinumab 300 mg	1,09 [0,62; 1,93]	0,35	0,17 (-0,69; 1,68)
Ixekizumab 160 mg	1,15 [0,72; 1,84]	0,30	0,27 (-0,50; 1,51)
Guselkumab 100 mg	1,37 [0,56; 3,33]	0,24	0,66 (-0,79; 4,19)
Bimekizumab 320 mg	1,38 [0,56; 3,40]	0,23	0,68 (-0,80; 4,32)
Infliximab 5 mg/kg	1,67 [0,75; 3,76]	0,14	1,21 (-0,46; 4,96)

Relativ risiko (RR) for at udvikle en alvorlig uønsket hændelse efter 24-52-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der udvikler en alvorlig uønsket hændelse ved placebo.



Figur 3-3. Netværksmetaanalyse for andel patienter, der udvikler en alvorlig uønsket hændelse efter 24-52-ugers behandling

Relativ risiko (RR) for at udvikle en alvorlig uønsket hændelse efter 24-52-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo.



Konfidensintervallerne er for alle lægemidler relativt brede, og ingen af lægemidlerne i netværket adskiller sig statistisk signifikant fra placebo. Baseret på rangeringen ved P-scoren er certolizumab pegol 200 mg forbundet med færrest alvorlige uønskede hændelser, mens bimekizumab og infliximab er de lægemidler, der er forbundet med flest alvorlige uønskede hændelser efter 24-52-ugers behandling, sammenlignet med placebo. Fagudvalget vurderer, baseret på den relative og absolutte effektforskel samt P-scoren, at forekomsten af alvorlige uønskede hændelser efter 24-52-ugers behandling med deucravacitinib er på niveau med forekomsten ved behandling med apremilast og adalimumab. Data indikerer dermed, at deucravacitinib medfører færre alvorlige uønskede hændelser end placebo.

Gennemgang af bivirkninger forbundet med deucravacitinib

I løbet af de første 16-ugers behandling udviklede 55,7 % af patienterne, som modtog deucravacitinib, en uønsket hændelse, mens dette var tilfældet for 49,6 % af patienterne, som modtog placebo. I løbet af 52-ugers behandling havde 72,9 % af patienterne, som modtog deucravacitinib, udviklet en uønsket hændelse (patienter, som modtog placebo, overgik til behandling med deucravacitinib efter de første 16 uger af studiet) [16]. I POETYK-PSO-1-studiet udviklede 2,1 % af patienterne, som modtog deucravacitinib, en alvorlig uønsket hændelse i løbet af de første 16-ugers behandling, mens dette var tilfældet for 5,5 % af de patienter, som modtog placebo [2]. I POETYK-PSO-2-studiet udviklede 1,6 % af patienterne, som modtog deucravacitinib, en alvorlig uønsket hændelse i løbet af de første 16-ugers behandling, mens dette var tilfældet for 1,2 % af de patienter, som modtog placebo [3].

Jf. produktresumeeet, kan deucravacitinib øge risikoen for infektioner [13]. Forekomsten af infektion var 29,1 % i deucravacitinib-gruppen sammenlignet med 21,5 % af patienterne i placebogruppen i løbet af de første 16-ugers behandling. Hyppigheden af svære infektioner var 0,6 % i deucravacitinib-gruppen og 0,5 % i placebogruppen.

Deucravacitinib hæmmer effekten af TYK2, som tilhører familien af JAK-kinaser. EMA har tilkendegivet, at JAK-hæmmere indebærer risiko for en række bivirkninger af så alvorlig karakter, at anvendelsen af JAK-hæmmere bør undgås til bestemte patientgrupper [14]. Jf. EPAR'en hæmmer deucravacitinib dog selektivt TYK2 uden at påvirke JAK1/3 og JAK2 [15], og de kliniske studier har ikke vist en øget forekomst af de alvorlige bivirkninger forbundet med JAK-hæmmere (maligniteter, kardiovaskulære hændelser, dyb venetrombose og lungeemboli). I produktresumeeet [13] er dog tilkendegivet, at der bør foretages løbende evalueringer af langtidsikkerheden for deucravacitinib med særligt fokus på denne type af bivirkninger.

Vurdering af alvorlige uønskede hændelser

Der er generelt lav forekomst af alvorlige uønskede hændelser ved behandling af psoriasis med de inkluderede lægemidler inden for den periode, hvor der er tilgængelige data. Derfor er der en vis usikkerhed ved analyserne.

Fagudvalget vurderer, at analyserne for både 10-16-uger og 24-52-uger viser, at deucravacitinib er på niveau med apremilast og adalimumab i forhold til risikoen for alvorlige uønskede hændelser.

PASI75 (vigtig)

PASI75 er et vigtigt mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. Ved utilstrækkelig effekt, defineret som < 75 % bedring vurderet ud fra PASI,



vurderes det, om patienten bør overveje at skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI75, og MKRF er defineret som 15 %-point. Effektmålet PASI75 er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved både uge 10-16 og ved uge 52. Virksomheden har ikke indsendt data vedr. deucravacitinib for uge 52, og derfor indgår deucravacitinib kun i analysen vedr. uge 10-16. Netværket for uge 10-16 er illustreret i

(bilag 4) og i Tabel 3-8. samt Figur 3-4.

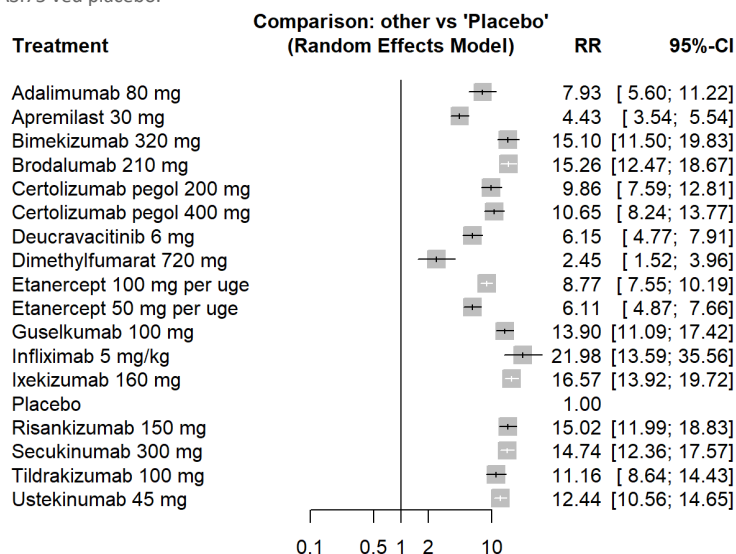
Tabel 3-8. Netværksmetaanalyse for at opnå mindst PASI75 efter 10-16-ugers behandling

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Infliximab 5 mg/kg	21,98 [13,59; 35,56] [*]	0,97	94,32 (71,54; 94,32)
Ixekizumab 160 mg	16,57 [13,92; 19,72] [*]	0,90	88,48 (73,43; 94,32)
Brodalumab 210 mg	15,26 [12,47; 18,67] [*]	0,81	81,03 (65,19; 94,32)
Bimekizumab 320 mg	15,10 [11,50; 19,83] [*]	0,79	80,10 (59,64; 94,32)
Risankizumab 150 mg	15,02 [11,99; 18,83] [*]	0,79	79,68 (62,43; 94,32)
Secukinumab 300 mg	14,74 [12,36; 17,57] [*]	0,77	78,06 (64,55; 94,17)
Guselkumab 100 mg	13,90 [11,09; 17,42] [*]	0,70	73,30 (57,34; 93,31)
Ustekinumab 45 mg	12,44 [10,56; 14,65] [*]	0,58	64,99 (54,31; 77,57)
Tildrakizumab 100 mg	11,16 [8,64; 14,43] [*]	0,52	57,73 (43,38; 76,28)
Certolizumab pegol 400 mg	10,65 [8,24; 13,77] [*]	0,49	54,83 (41,12; 72,55)
Certolizumab pegol 200 mg	9,86 [7,59; 12,81] [*]	0,42	50,36 (37,46; 67,11)
Etanercept 100 mg per uge	8,77 [7,55; 10,19] [*]	0,35	44,15 (37,20; 52,23)
Adalimumab 80 mg	7,93 [5,60; 11,22] [*]	0,32	39,35 (26,12; 58,08)
Deucravacitinib 6 mg	6,15 [4,77; 7,91] [*]	0,21	29,24 (21,44; 39,28)
Etanercept 50 mg per uge	6,11 [4,87; 7,66] [*]	0,21	29,04 (22,01; 37,86)
Apremilast 30 mg	4,43 [3,54; 5,54] [*]	0,12	19,48 (14,42; 25,82)
Dimethylfumarat 720 mg	2,45 [1,52; 3,96] [*]	0,06	8,26 (2,96; 16,79)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af psoriasis' udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel,



der opnår PASI75 ved placebo.



Figur 3-4. Netværksmetaanalyse for at opnå mindst PASI75 efter 10-16-ugers behandling

Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af psoriasis' udbredelses og -sværhedsgrad målt ved PASI efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at effekten af deucravacitinib vedr. PASI75 (uge 10-16) er sammenlignelig med etanercept 50 mg, da P-scoren, den relative og den absolutte effekt for de to lægemidler er på samme niveau, og ingen af dem er signifikant forskellige sammenlignet med placebo

Vurdering af PASI75

Fagudvalget vurderer, at deucravacitinib har sammenlignelig effekt med etanercept 50 mg vedr. PASI75.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke skal afbrydes pga. uønskede hændelser. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. uønskede hændelser (MKRF er defineret som 5 %-point). Data er analyseret vha. en netværksmetaanalyse for henholdsvis uge 10-16 og uge 24-52. Kun analysen for uge 10-16 er vist her, da deucravacitinib ikke indgår i analysen med længere opfølgningstid grundet manglende data.

Netværket er illustreret i Figur 7 (bilag 4), og resultater fremgår af Tabel 3-9 samt Figur 3-5.

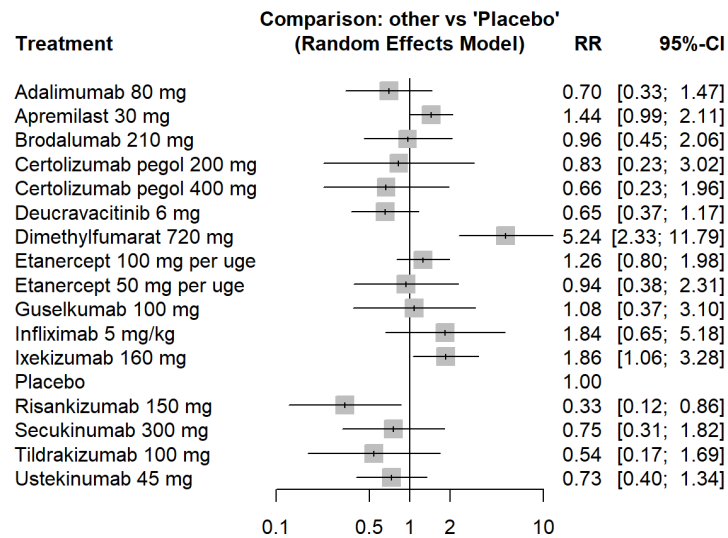
Tabel 3-9. Netværksmetaanalyse for behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Risankizumab 150 mg	0,33 [0,12; 0,86] [*]	0,93	-1,14 (-1,49; -0,24)



Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Tildrakizumab 100 mg	0,54 [0,17; 1,69]	0,76	-0,78 (-1,40; 1,17)
Deucravacitinib 6 mg	0,65 [0,37; 1,17]	0,72	-0,59 (-1,08; 0,29)
Certolizumab pegol 400 mg	0,66 [0,23; 1,96]	0,68	-0,57 (-1,31; 1,63)
Adalimumab 80 mg	0,70 [0,33; 1,47]	0,67	-0,51 (-1,13; 0,80)
Ustekinumab 45 mg	0,73 [0,40; 1,34]	0,66	-0,46 (-1,02; 0,58)
Secukinumab 300 mg	0,75 [0,31; 1,82]	0,63	-0,42 (-1,16; 1,39)
Certolizumab pegol 200 mg	0,83 [0,23; 3,02]	0,57	-0,29 (-1,31; 3,42)
Etanercept 50 mg per uge	0,94 [0,38; 2,31]	0,51	-0,11 (-1,05; 2,23)
Brodalumab 210 mg	0,96 [0,45; 2,06]	0,49	-0,06 (-0,93; 1,80)
Placebo	Placebo	0,47	0,00 (0,00; 0,00)
Guselkumab 100 mg	1,08 [0,37; 3,10]	0,44	0,13 (-1,06; 3,56)
Etanercept 100 mg per uge	1,26 [0,80; 1,98]	0,33	0,43 (-0,34; 1,66)
Apremilast 30 mg	1,44 [0,99; 2,11]	0,25	0,75 (-0,02; 1,87)
Infliximab 5 mg/kg	1,84 [0,65; 5,18]	0,21	1,42 (-0,59; 7,08)
Ixekizumab 160 mg	1,86 [1,06; 3,28] [*]	0,15	1,46 (0,10; 3,86)
Dimethylfumarat 720 mg	5,24 [2,33; 11,79] [*]	0,01	7,18 (2,25; 18,29)

Relativ risiko (RR) for at ophøre behandlingen grundet uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der ophørte behandling grundet uønskede hændelser ved placebo.



Figur 3-5. Netværksmetaanalyse for at ophøre behandlingen grundet uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling

Relativ risiko (RR) for at ophøre behandlingen grundet uønskede hændelser efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at forekomsten af behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 10-16 uger ved behandling med deucravacitinib er på niveau med forekomsten ved tildrakizumab og certolizumab pegol 400 mg. Kun tre af lægemidlerne i netværket adskiller sig statistisk signifikant fra placebo: risankizumab er signifikant bedre end placebo og medfører dermed færrest behandlingsophør grundet uønskede hændelser, mens dimethylfumarat og ixekizumab er forbundet med flest behandlingsophør pga. uønskede hændelser og dermed rangerer som de dårligste alternativer.

Vurdering af behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Der er relativt få behandlingsophør grundet uønskede hændelser inden for de første 10-16-ugers behandling med de inkluderede lægemidler. Derfor er der en vis usikkerhed ved analyserne, og kun få lægemidler adskiller sig signifikant fra placebo. Fagudvalget er desuden opmærksomt på, at den fulde effekt af deucravacitinib først opnås efter 24-ugers behandling, hvilket også kan have betydning vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at analyserne på det nuværende datagrundlag viser, at deucravacitinib er på niveau med tildrakizumab og certolizumab pegol 400 mg i forhold til risikoen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)

Behandlingsophør pga. manglende effekt er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at de ikke modtager unødigt behandling med et ineffektivt lægemiddel. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. manglende effekt (MKRF er defineret som 5 %-point). Data er analyseret vha. en netværksmetaanalyse for henholdsvis uge 10-16 og uge 52, da fagudvalget antager, at behandlingsophør pga. manglende effekt vil forekomme hyppigere inden for de første

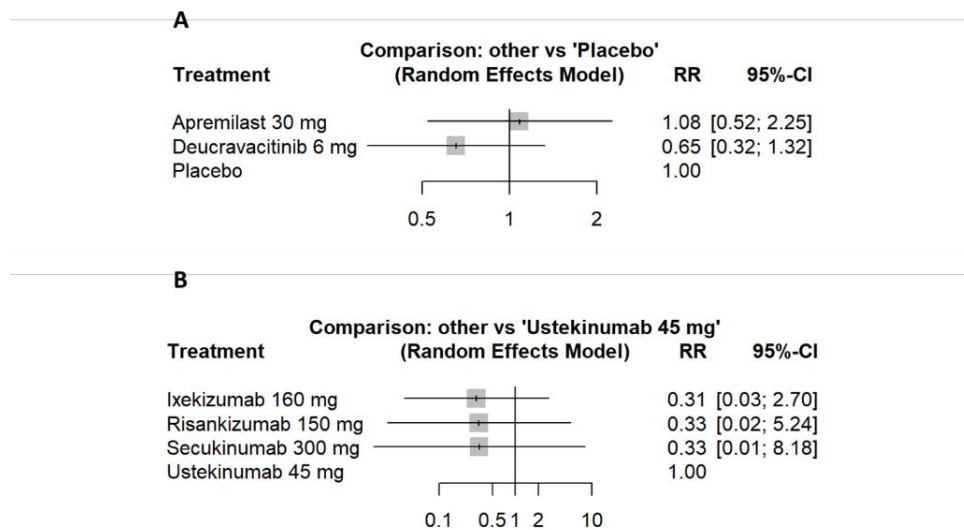


måneder af behandlingen sammenlignet med efter ca. et års behandling. Kun analysen for uge 52 er vist her, da deucravacitinib ikke indgår i analysen med kortere opfølgningstid grundet manglende data. Der er to separate netværk, som er illustreret i Figur 7-8 (bilag 4). Resultater fremgår af Tabel 3-10 samt Figur 3-6.

Tabel 3-10. Netværksmetaanalyse for behandlingsophør grundet manglende effekt efter 52-ugers behandling (netværk A og B)

Intervention	RR	P-score	Absolut forskel
Netværk A	Versus placebo		Versus placebo
Deucravacitinib 6 mg	0,65 [0,32; 1,32]	0,90	-1,77 (-3,46; 1,64)
Placebo	Placebo	0,35	0,00 (0,00; 0,00)
Netværk B	Versus ustekinumab		Versus ustekinumab
Ixekizumab 160 mg	0,31 [0,03; 2,70]	0,63	-0,10 (-0,14; 0,25)
Risankizumab 150 mg	0,33 [0,02; 5,24]	0,59	-0,10 (-0,15; 0,63)
Secukinumab 300 mg	0,33 [0,01; 8,18]	0,58	-0,10 (-0,15; 1,07)
Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 45 mg	0,20	0,00 (0,00; 0,00)

Relativ risiko (RR) for at ophøre behandlingen grundet manglende effekt efter 52-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo (netværk A) eller ustekinumab (netværk B). P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der ophørte behandling grundet manglende effekt.



Figur 3-6. Netværksmetaanalyse for behandlingsophør grundet manglende effekt efter 52-ugers behandling (netværk A og B)

Relativ risiko (RR) for at ophøre behandlingen grundet manglende effekt efter 52-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo (netværk A) eller ustekinumab (netværk B).

Netværk A: baserer sig på effektestimaterne fra POETYK-1- og POETYK-2-studierne og viser, at hverken deucravacitinib eller apremilast adskiller sig statistisk signifikant fra placebo i forhold til behandlingsophør grundet manglende effekt, målt ved uge 52.

Netværk B: viser det netværk, som indgår i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis - version 1.2.](#), de 4 lægemidler adskiller sig ikke statistisk signifikant fra hinanden i forhold til behandlingsophør grundet manglende effekt, målt ved uge 52.

Vurdering af behandlingsophør grundet manglende effekt

Der er relativt lav forekomst af behandlingsophør grundet manglende effekt ved behandling af psoriasis med de inkluderede lægemidler, målt efter 52-ugers behandling. Grundet den lave hændelsesrate er der en vis usikkerhed ved analyserne. De to netværk kan ikke sammenlignes direkte, da der ikke er en fælles komparator, hvilket betyder, at effekten af lægemidlerne kun kan sammenlignes narrativt.

Fagudvalget vurderer, at effektestimaterne fra POETYK-1 og -2-studierne viser, at deucravacitinib ikke er dårligere end apremilast i forhold til risikoen for behandlingsophør grundet manglende effekt. Det er ikke muligt, med basis i ovenstående netværksmetaanalyser, at vurdere, hvordan effekten af deucravacitinib er, sammenlignet med lægemidlerne i netværk 2.

Livskvalitet (DLQI 0/1 (vigtigt))

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da psoriasis er en kronisk sygdom, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet. Effektmålet er opgjort dels som andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 (MKRF er defineret som 15 %-point), og dels som ændring



fra baseline på DLQI-skalaen (MKRF er defineret som 4 point). Effektmålet livskvalitet målt ved DLQI 0-1 ved uge 10-16 er analyseret med en netværksmetaanalyse og en indirekte sammenligning af data for længere opfølgningstid, se Tabel 3-11, samt Figur 3-7.

BMS har ikke indsendt data vedr. deucravacitinibs effekt på andel patienter, der opnår DLQI 0/1 ved uge 52, og derfor er analysen ikke opdateret.

BMS har ikke leveret effektestimater vedr. ændring fra baseline for DLQI, og derfor er analysen ikke opdateret.

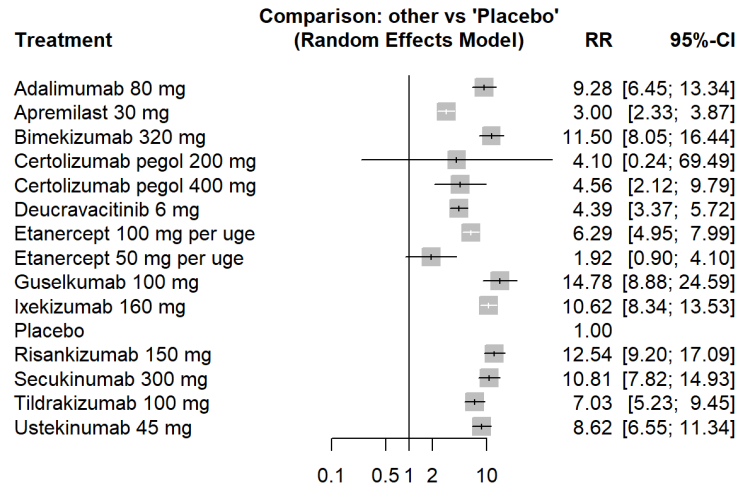
Tabel 3-11. Netværksmetaanalyse for at opnå en score på DLQI 0/1 (opgørelse af livskvalitet) efter 10-16-ugers behandling

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Guselkumab 100 mg	14,78 [8,88; 24,59] [*]	0,92	82,02 (46,92; 94,05)
Risankizumab 150 mg	12,54 [9,20; 17,09] [*]	0,90	68,66 (48,79; 94,05)
Bimekizumab 320 mg	11,50 [8,05; 16,44] [*]	0,83	62,53 (41,98; 91,88)
Secukinumab 300 mg	10,81 [7,82; 14,93] [*]	0,76	58,37 (40,60; 82,92)
Ixekizumab 160 mg	10,62 [8,34; 13,53] [*]	0,75	57,28 (43,70; 74,59)
Adalimumab 80 mg	9,28 [6,45; 13,34] [*]	0,63	49,27 (32,44; 73,47)
Ustekinumab 45 mg	8,62 [6,55; 11,34] [*]	0,56	45,36 (33,05; 61,55)
Tildrakizumab 100 mg	7,03 [5,23; 9,45] [*]	0,47	35,89 (25,18; 50,29)
Etanercept 100 mg per uge	6,29 [4,95; 7,99] [*]	0,40	31,48 (23,52; 41,59)
Certolizumab pegol 200 mg	4,10 [0,24; 69,49]	0,40	18,43 (-4,52; 94,05)
Certolizumab pegol 400 mg	4,56 [2,12; 9,79] [*]	0,31	21,19 (6,69; 52,33)
Deucravacitinib 6 mg	4,39 [3,37; 5,72] [*]	0,29	20,21 (14,13; 28,12)
Apremilast 30 mg	3,00 [2,33; 3,87] [*]	0,17	11,92 (7,90; 17,10)
Etanercept 50 mg per uge	1,92 [0,90; 4,10]	0,11	5,46 (-0,62; 18,46)
Placebo	Placebo	0,02	0,00 (0,00; 0,00)

Relativ risiko (RR) for andel patienter, der opnår DLQI 0/1 (livskvalitets effektmål) efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med



placebo er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnåede en score på 0 eller 1 på DLQI-skalaen.



Figur 3-7. Netværksmetaanalyse for at opnå en score på DLQI 0/1 (opgørelse af livskvalitet) efter 10-16-ugers behandling.

Relativ risiko (RR) for andel patienter, der opnår DLQI 0/1 (livskvalitets effekt mål) efter 10-16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at effekten af deucravacitinib vedr. andel patienter, der opnår DLQI 0/1 (uge 10-16) er sammenlignelig med certolizumab pegol 400 mg baseret på den relative effekt (inkl. konfidensinterval), p-scoren og den absolutte effektforskel.

Vurdering af livskvalitet (DLQI 0/1)

Fagudvalget vurderer, at effekten af deucravacitinib vedr. andel patienter, der opnår DLQI 0/1 (uge 10-16), er sammenlignelig med certolizumab pegol 400 mg.

3.3.1 Risiko for bias (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår, til at besvare de kliniske spørgsmål.

Risk of bias for de enkelte studier vedr. deucravacitinib og guselkumab er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0. Vurderingerne kan ses i bilag, afsnit 7. For alle inkluderede studier er den overordnede risiko for bias lav.

3.3.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Fagudvalget lægger vægt på:

- Vedvarende effektiv behandling.
- At bivirkninger bør begrænses mest muligt.
- Langt behandlingsinterval.



- At patienten bør inddrages i valg af administrationsform. Fagudvalget vurderer, at subkutane og orale administrationsformer er forbundet med mindst besvær og færrest bivirkninger for patienten sammenlignet med iv.-infusioner og derfor er at foretrække.
- At behandlingsskift kun bør forekomme, når effekt eller bivirkninger vurderes at kunne forbedres.

For effektmålene PASI75, behandlingsophør grundet uønskede hændelser samt opgørelsen vedr. livskvalitet målt ved DLQI 0/1 er der ikke tilgængelige data vedr. deucravacitinib ved længere opfølgningstid (dvs. over 48 uger). Medicinrådets vurdering vedr. deucravacitinib baserer sig derfor primært på kort opfølgningstid, og publicering af data med længere opfølgningstid kan derfor betyde, at vurderingen skal tages op igen.

Behandlingen af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig, og fagudvalget vurderer, at der kan være individuelle præferencer i forhold til behandlingsinterval. Længden på behandlingsinterval vil dog ikke alene påvirke ligestillingsgrundlaget.

3.3.3 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler, klinisk spørgsmål 1

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål. Fagudvalgets vurdering for de enkelte effektmål, som er anført under evidensgennemgangen, er opsummeret i nedenstående tabel.

Deucravacitinib er forbundet med relativt få bivirkninger og har effekt til patienter med psoriasis baseret på PASI90. Effekten på PASI75 er på nuværende datagrundlag ikke så overbevisende som for de øvrige lægemidler, men fagudvalget har fundet det betydende, at der for dette effektmål kun er data for 16-ugers opfølgning, selvom den fulde effekt af deucravacitinib først opnås efter 24-ugers behandling. Dertil tillægger fagudvalget mere betydning til de to kritiske effektmål PASI90 og alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer derfor, at deucravacitinib skal indplaceres i kategorien ”overvej”.

Tabel 3-12. Opsummering vedr. deucravacitinibs effekt per effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Vurdering pr. effektmål
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI90	Kritisk	Deucravacitinib har sammenlignelig effekt med etanercept 100 mg, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i ”Overvej”-kategorien.
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Deucravacitinib er på niveau med apremilast og adalimumab, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i ”Anvend”-kategorien.



Effektmål*	Vigtighed	Vurdering pr. effektmål
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI75	Vigtigt	Deucravacitinib har sammenlignelig effekt med etanercept 50 mg, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i "Anvend ikke rutinemæssigt"-kategorien.
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtigt	Deucravacitinib er sammenlignelig med certolizumab pegol 400 mg, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i "Overvej"-kategorien.
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtigt	Deucravacitinib er sammenlignelig med apremilast, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i "Anvend ikke rutinemæssigt"-kategorien.
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	Deucravacitinib er på niveau med tildrakizumab og certolizumab pegol 400 mg, hvilket ville betyde, at deucravacitinib kunne indplaceres i "Overvej"-kategorien.

3.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og har ledgener?

3.4.1 Resultater (hudsymptomer, livskvalitet og uønskede hændelser)

Dataestimerne, der ligger til grund for analyserne, er tilsvarende klinisk spørgsmål 1, dog med den væsentlige forskel, at kun lægemidler, der har indikation til både psoriasis og psoriasisartrit, er medtaget i analysen. Af den grund vil der i dette afsnit kun fremgå en samlet konklusion per effektmål. Nedenstående tabel er en opsummering af guselkumabs effekt på patienternes hudsymptomer, livskvalitet og uønskede hændelser, baseret på de effektestimater, som også er gennemgået i afsnit 3.3.

Tabel 3-13. Opsummering vedr. guselkumabs effekt per effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Indplacering af guselkumab ift. rangering i nuværende behandlingsvejledning
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI90	Kritisk	Guselkumab har sammenlignelig effekt med ixekizumab og secukinumab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien.



Effekt mål*	Vigtighed	Indplacering af guselkumab ift. rangering i nuværende behandlingsvejledning
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Guselkumab har sammenlignelig effekt med Adalimumab, apremilast, certolizumab pegol 200 mg, etanercept 100 mg, etanercept 50 mg, ixekizumab, secukinumab og ustekinumab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien.
Udbredelses- og sværhedsgrad målt ved PASI75	Vigtigt	Guselkumab har sammenlignelig effekt med ixekizumab og secukinumab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien"
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtigt	Guselkumab har sammenlignelig effekt med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien.
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtigt	Guselkumab har sammenlignelig effekt med adalimumab og infliximab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien.
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	Guselkumab har sammenlignelig effekt med certolizumab pegol 200 mg, certolizumab pegol 400 mg, etanercept 50 mg, secukinumab og ustekinumab, hvilket betyder, at guselkumab kunne indplaceres i "Anvend"-kategorien.

Fagudvalget vurderer, at guselkumab er et effektivt lægemiddel til at behandle psoriasis. I vurderingen af effekten af guselkumab på patienternes ledgener, har fagudvalget vedr. psoriasis og psoriasis med ledgener inddraget Medicinrådets vurdering vedr. guselkumab til behandling af psoriasisartrit, som er foretaget af Medicinrådets fagudvalg vedr. psoriasisartrit.

Medicinrådet har ikke anbefalet guselkumab som standardbehandling til psoriasisartrit, da guselkumab er mindre effektivt til at forhindre kroniske skader i leddene og til at kontrollere patienternes sygdomsaktivitet end nuværende standardbehandling. Fagudvalget vedr. psoriasis og psoriasis med ledgener vurderer, at denne konklusion kan overføres til patienter med psoriasis og ledgener, dvs. at guselkumab ikke forventes at være et lige så effektivt middel til behandling af patientens ledgener, som de øvrige lægemidler, der er ligestillede i gruppen "anvend".

3.4.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til patienter med psoriasis og ledgener

Guselkumab er et effektivt lægemiddel til at behandle psoriasis. Til patienter med psoriasis og ledgener er det dog nødvendigt at behandle med et lægemiddel, der har god effekt på både patientens hudsymptomer samt de ledgener, patienterne har. Derfor vurderer Medicinrådet, at guselkumab er et mindre effektivt lægemiddel end de øvrige lægemidler, som er ligestillede i gruppen "anvend", men at det bør være et muligt



behandlingsvalg for patienter, der ikke har haft god effekt af 1. og 2. linjebehandling. Derfor vurderer Medicinrådet, at guselkumab skal indplaceres i kategorien "overvej". Det forventes, at den behandlende læge i samspil med patienten, skal foretage en afvejning af den individuelle patients hud- og ledgener i overvejelserne om, hvorvidt guselkumab kunne være en relevant behandlingsmulighed for den enkelte patient.

Fagudvalget er opmærksomt på, at en behandlingsvejledning vedr. psoriasisartrit er under udarbejdelse. I denne behandlingsvejledning vil indgå en klinisk rækkefølge af alle de relevante lægemidler til behandling af psoriasisartrit. Fagudvalget vedr. psoriasis vil efter offentliggørelsen af behandlingsvejledningen vedr. psoriasisartrit overveje, om konklusionen for klinisk spørgsmål 2 i denne behandlingsvejledning bør opdateres.

3.5 Kriterier for opstart af behandling

Jf. retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [16], kan patienter tages i betragtning til behandling med 2. generations immunmodulerende behandling, hvis følgende kriterier er opfyldt:

- Voksne patienter (alder > 18 år) diagnosticeret med moderat til svær plaque psoriasis, defineret ved 10-reglen (PASI > 10, DLQI > 10 eller BSA > 10 %).
- Patienter, som ikke responderer på eller har kontraindikationer over for eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) over for lokalbehandling og methotrexat.

Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i den landsdækkende behandlingsdatabase Dermbio (www.dermbio.dk).

Hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør man før biologisk behandling påbegyndes overveje, om patienten kan være kandidat til UVB-behandling eller acitretin behandling.

Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, der er behandlet i minimum 3 mdr. med højest tolererede dosis (typisk 15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller subjektive gener (gastrointestinale eller cerebrale) af oral MTX bør subkutan administration forsøges. Manglende respons på smalspektret UVB-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har hurtigt recidiv efter endt lysbehandling og har behov for mere end 2 behandlingsperioder pr. år, opfattes ligeledes som non-respondere. Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i en dosis på 25-50 mg dagligt.

For patienter med ustabil, svær psoriasis defineret ved PASI > 10 og manglende forventning om at sygdommen kan bringes i ro med MTX kan første generations biologisk behandling (alle anti-TNF-behandlinger i rækkefølge som angivet af Medicinrådet) startes direkte.



Før opstart af biologisk behandling anbefaler DSS, at der foretages en screening for risikofaktorer [16].

Fagudvalget understreger, at ovenstående bør opdateres, hvis der sker ændringer i Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer.

3.6 Monitorering af behandling

Jf. retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [16], vurderes behandlingseffekt første gang efter 12-16-ugers behandling. Behandlingsmålet er at opnå mindst 75 % bedring sædvanligvis vurderet ud fra PASI og gerne en absolut PASI > 3. I klinisk afprøvning ønskes PASI90, men dette måles efter udvaskning af forudgående behandling og er derfor ikke relevant i dansk praksis, hvor patienterne skifter til et andet præparat ved manglende effekt og dermed ikke opnår udvaskning.

Efterfølgende vil patienten blive fulgt ift. effekt og tolerabilitet hver 3.-6. mdr. det første år og efterfølgende hver 6.-12. måned.

For at kunne kvalitetssikre 2. generations immunmodulerende behandling af danske psoriasispatienter er det vigtigt, at patienterne registreres i Dermbio-databasen. Patienter bør registreres ved start af behandling, efter 3-4 måneder og derefter 1 x årligt samt ved ændring i behandling og ved eventuelle bivirkninger.

3.7 Skift mellem præparater

3.7.1 Ved manglende effekt

Jf. retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [16], bør en patient skifte til behandling med et andet præparat, hvis patienten ikke har opnået 50 % bedring af sygdommen (målt ved PASI).

For patienter, som opnår en effekt imellem 50-75 % bedring, vil videre behandling tilrettelægges på basis af en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende.

3.7.2 Grundet bivirkninger

Ved intolerable bivirkninger bør patienten skifte til en anden behandling. Behandlingsvalget foretages af behandlende læge og patient ud fra en helhedsvurdering.

3.7.3 Økonomiske hensyn

Fagudvalget vurderer, at det er u hensigtsmæssigt at skifte til en behandling med et andet indholdsstof grundet økonomiske hensyn efter et lægemiddeludbud. Et skift til et nyt præparat kræver, at patienten møder til monitorering af effekt og sikkerhed hyppigere det første år efter skiftet. Dette er u hensigtsmæssigt for patienten. Dertil ønsker patienterne at forblive på en effektiv behandling fremfor at skifte til et præparat,



som måske ikke vil være lige så effektivt eller veltolereret for patienten. Desuden er der tale om en stor patientgruppe, og det er derfor uhensigtsmæssigt ift. ressourcer for de kliniske afdelinger, hvis patienterne skal skifte præparat grundet økonomiske hensyn.

3.8 Kriterier for seponering

Behandling af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig og fortsættes, såfremt behandlingen tolereres, og effekten vurderes at være tilfredsstillende. Behandling bør seponeres, hvis sygdomsaktiviteten over en længere periode (sværhedsgraden overstiger det prædefinerede niveau ved 2 konsekutive kontroller over mindst 3 måneder) er utilfredsstillende:

- Ved utilstrækkelig effekt, defineret som absolut PASI > 3-5.
- Ved intolerable bivirkninger.

Ved en bedring og PASI > 5 foretages en individuel vurdering.

Der foreligger meget få studier om dosisreduktion med blandede data. Som udgangspunkt følges de vejledende doseringer for de enkelte lægemidler som beskrevet i produktresuméerne.

Det er sjældent, at behandlingen seponeres, da moderat til svær plaque psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingerne ikke er kurative. Sygdommen vil derfor vende tilbage indenfor uger til måneder efter seponering af et givent lægemiddel, og skift mellem lægemidler er derfor langt mere hyppigt end seponering.



4. Referencer

1. Basra MKA, 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.
2. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):29–39.
3. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOR Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):40–51.
4. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10201):831–9.
5. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1).
6. 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.
7. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):345–56.
8. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(5):847–56.
9. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, et al. Secukinumab self-administration by prefilled syringe maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: Results of the FEATURE trial. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2016;15(10):1226–34.
10. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367–74.
11. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year



in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31.e1-31.e15.

12. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(3):507–17.
13. CHMP. Produktresumé deucravacitinib.
14. EMA. janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en-0. 2023; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en-0.pdf
15. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
16. Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinje vedr. psoriasis.



5. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedr. psoriasis og psoriasis med ledgener	
Formand	Indstillet af
Diljit Kaur Knudsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Trine Høgsberg <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Mathias Tiedemann Svendsen <i>(næstformand)</i> <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Lone Skov <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lotte Aggergaard <i>Cand.pharm., farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Haastrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eli Glückstadt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Andreas H. M. Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Lars Erik Bryld <i>Overlæge</i>	Region Sjælland

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



6. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	31. august 2023	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

Bilag 1: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Table C-1. POETYK-PSO-1: baseline demographics and disease characteristics (FAS)

Characteristic	Deucravacitinib (n = 332)	Placebo (n = 166)	Apremilast (n = 168)
Age, years, mean (SD)	45.9 (13.7)	47.9 (14.0)	44.7 (12.1)
Weight, kg, mean (SD)	87.9 (21.8)	89.1 (22.3)	87.5 (21.1)
Female, n (%)	102 (30.7)	53 (31.9)	58 (34.5)
Race, n (%)			
White	267 (80.4)	128 (77.1)	139 (82.7)
Asian	59 (17.8)	34 (20.5)	28 (16.7)
Other	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
Disease duration, years, mean (min-max)	17.1 (0.7-57.8)	17.3 (0.9-62.3)	17.7 (0.7-56.4)
Static PGA, n (%)			
3 = moderate	257 (77.4)	128 (77.1)	139 (82.7)
4 = severe	75 (22.6)	37 (22.3)	29 (17.3)
PASI, mean (SD)	21.8 (8.6)	20.7 (8.0)	21.4 (9.0)
PSSD symptom score, mean (SD)	51.7 (25.2)	51.4 (26.8)	56.2 (25.2)
DLQI, mean (SD)	12.0 (6.7)	11.4 (6.6)	12.4 (6.8)
Prior systemic treatment use, n (%)			
Biologic	130 (39.2)	63 (38.0)	66 (39.3)
No prior systemic therapy	132 (39.8)	57 (34.3)	59 (35.1)

DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PSSD = Psoriasis Symptoms and Signs Diary; SD = standard deviation.

Source: Armstrong et al. (2023)²⁶



Table C-2. POETYK-PSO-2: baseline demographics and disease characteristics (FAS)

Characteristic	Deucravacitinib (n = 511)	Placebo (n = 255)	Apremilast (n = 254)
Age, years, mean (SD)	46.9 (13.4)	47.3 (13.6)	46.4 (13.6)
Weight, kg, mean (SD)	92.26 (21.9)	91.53 (20.2)	93.47 (22.2)
Female, n (%)	175 (34.2)	74 (29.0)	97 (38.2)
Race, n (%)			
White	474 (92.8)	232 (91.0)	229 (90.2)
Asian	24 (4.7)	8 (3.1)	12 (4.7)
Other	5 (1.0)	6 (2.4)	4 (1.6)
Disease duration, years, mean (SD)	19.6 (12.9)	19.9 (12.9)	18.9 (12.4)
Static PGA, n (%)			
3 = moderate	408 (79.8)	217 (85.1)	196 (77.2)
4 = severe	103 (20.2)	38 (14.9)	58 (22.8)
PASI, mean (SD)	20.7 (7.5)	21.1 (9.0)	21.6 (8.4)
PSSD symptom score, mean (SD)	52.3 (26.3)	50.1 (24.8)	51.9 (25.4)
DLQI, mean (SD)	11.8 (6.5)	11.8 (6.8)	12.5 (6.7)
Prior systemic treatment use, n (%)			
Biologic	165 (32.3)	83 (32.5)	79 (31.1)
No prior systemic therapy	237 (46.4)	116 (45.5)	114 (44.9)

DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PSSD = Psoriasis Symptoms and Signs Diary; SD = standard deviation.

Source: Strober et al. (2023)²⁸

Table 2 Studie og baselinedata for VOYAGE 1, VOYAGE 2, ECLIPSE i henhold til ekstraherede data i behandlingsvejledningens bilag 3 (side 100).

Publikation	Studienavn	Intervention	n	Alder, år	Etnicitet % hvide	Køn, % mænd	Vægt, kg	BMI, m ² /kg	Sygdomsvarighed, år	BSA, %	PASI-score	DLQI-score	Andel med psoriasisartrit, %	Andel i tidl. Systemisk behandling, %	Andet i tidl. Biologisk behandling, %
Blauvelt 2017 (1)	VOYAGE 1, NCT02207231, Fase 3	Guselkumab	329	43,9 ±12,74	79,60%	72,90%	IA2	29,7 ± 6,22	17,9 ± 12,27	28,3 ± 17,10	22,1 ± 9,49	14,0 ± 7,48	19,50%	63,80%	21,60%
		Placebo	174	44,9 ±12,90	83,30%	68,40%	IA2	28,9 ±6,89	17,6 ±12,44	25,8 ±15,93	20,4 ±8,74	13,3 ±7,12	17,20%	52,90%	19,50%
Reich 2017 (5)	VOYAGE 2, NCT02207244, Fase 3	Guselkumab	496	43,7 ±12,2	408 (82,3)	349 (70,4)	IA2	29,6 ±6,5	17,9 ±12,0	28,5 ±16,4	21,9 ±8,8	14,7 ±6,9	89 (17,9)	331 (66,7)	101 (20,4)
		Placebo	248	43,3 ±12,4	206 (83,1)	173 (69,8)	IA2	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)
Reich, 2019 (4)		Guselkumab	534	46,3 ±13,7	499 (93)	365 (68)	-	29,8 ±7,1	18,5 ±12,2	23,7 ±12,9	20,0 ±7,4	-	97 (18)	52%*	29%
	ECLIPSE, NCT03090100, Fase 3	Secukinumab	514	45,3 ±13,6	480 (93)	342 (67)	-	30,0 ±6,3	18,3 ±12,7	24,5 ±14,6	20,1 ±7,6	-	79 (15)	56%*	29%

*Non-biologic systemic treatments: PUVA, methotrexate, cyclosporine, acitretin, apremilast eller tofacitinib



Bilag 2: Analyseresultater for de inkluderede studier

Resultater fra inkluderede studier



Table 3 Effektestimater ECLIPSE (6)

PASI	Guselkumab (n=534)	Secukinumab (n=514)
PASI 90 respons uge 48*	451 (84%)	360 (70%)
PASI75 respons ved uge 12 og uge 48**	452 (85%)	412 (80%)
PASI90 respons ved uge 12	369 (69%)	391 (76%)
PASI75 respons ved uge 12	477 (89%)	471 (92%)
PASI100 respons ved uge 48	311 (58.2%)	249 (48.4%)
* non-inferiority test p<0.0001, superiority test p<0.0001; ** non-inferiority test p<0.0001, superiority test p:0.0616		
Behandlingsophør	Guselkumab (n=534)	Secukinumab (n=511)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	10 (2%)	12 (2%)
1 eller flere alvorlige uønskede hændelser	Guselkumab (n=534)	Secukinumab (n=511)
Infektioner generelt	313 (59%)	331 (65%)
Behandlingskrævende infektioner	118 (22%)	147 (29%)
Alvorlige infektioner	6 (1%)	5 (1%)
Candida	12 (2%)	29 (6%)
Tinea	9 (2%)	23 (5%)
Forværring af psoriasis	4 (1%)	11 (2%)
Crohns	0	3 (1%)
Malignitet	7 (1%)	4 (1%)
Non-melanoma hudkræft	6 (1%)	2 (<1%)
Andre maligniteter	1 (<1%)	2 (<1%)
MACE	0	1 (<1%)



Bilag 3: Risiko for bias

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

Vurdering af risiko for bias (POETYK-PSO1)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>...a computer-generated randomization schedule using interactive response technology. (IRT) (fra protokollen, hentet via clinicaltrials.gov)</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Double-blinded: <i>Investigative site staff, the study sponsor and designated personnel, and patients and their families remained blinded to all treatment assignments and treatment switches. (Armstrong 2022)</i>
Manglende data for effektmål	Forbehold	Der er relativt højt frafald, lavest andel i deucravacitinib-gruppen (flowchart i supplemental). For de primære effektmål og binære sekundære effektmål anvendes nonresponder imputation. For kontinuerte sekundære effektmål anvendes modificeret baseline observation carried forward (ved ophør pga. mangel på effekt eller uønskede hændelser eller ved brug af ikke tilladt behandling). Ved andre årsager anvendes last valid observation carried forward (protokol). OBS: metoder til imputation adskiller sig mellem POETYK 1 og 2 (markeret med fed ovenfor). Det kan dog ikke afgøres, hvorvidt det indebærer en øget risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Double-blinded: <i>Investigative site staff, the study sponsor and designated personnel, and patients and their families remained blinded to all treatment assignments and treatment switches. (Armstrong 2022)</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Intet, der tyder på selektiv rapportering ved sammenligning mellem clinicaltrials.gov og artikel.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Vurdering af risiko for bias (POETYK-PSO2)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>...a computer-generated randomization schedule using interactive response technology. (IRT) (fra protokollen, hentet via clinicaltrials.gov)</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Throughout the trial, patients, investigators, and sponsors providing oversight remained blinded to treatment assignment and treatment switches. (Strober 2022)</i>
Manglende data for effektmål	Lav	Der er relativt højt frafald, dog kun ca. 10 % i deucravacitinib-gruppen (flowchart i supplemental). For de primære effektmål og binære sekundære effektmål anvendes nonresponder imputation. For kontinuerte sekundære effektmål anvendes baseline observation carried forward (ved ophør pga. mangel på effekt eller uønskede hændelser eller ved brug af ikke tilladt behandling). Ved andre årsager anvendes last observation carried forward (protokol). OBS: Metoder til imputation adskiller sig mellem POETYK 1 og 2.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<i>Throughout the trial, patients, investigators, and sponsors providing oversight remained blinded to treatment assignment and treatment switches. (Strober 2022)</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Intet, der tyder på selektiv rapportering ved sammenligning mellem clinicaltrials.gov og artikel.
Overordnet risiko for bias	Lav	

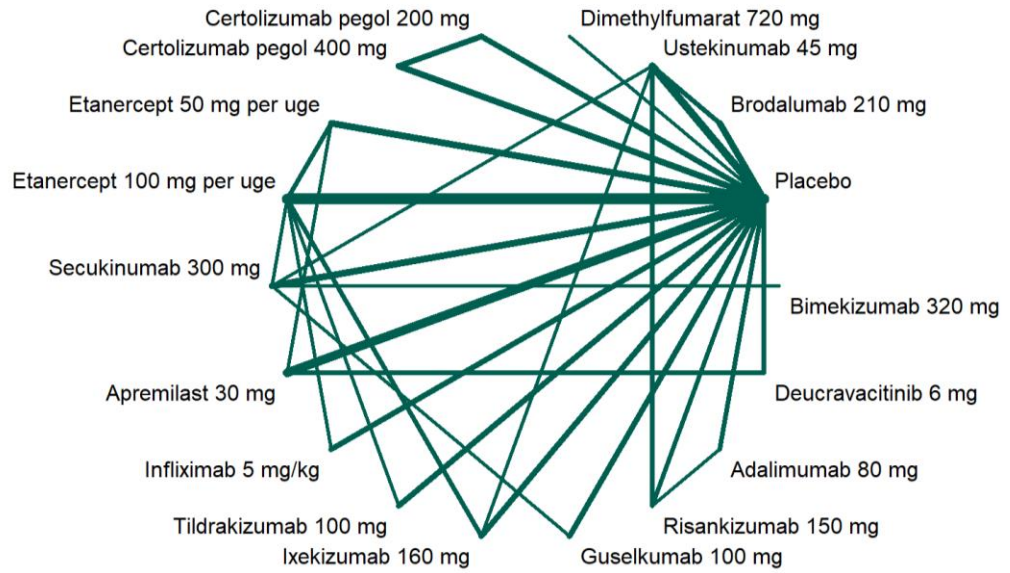


Vurdering af risiko for bias (ECLIPSE)

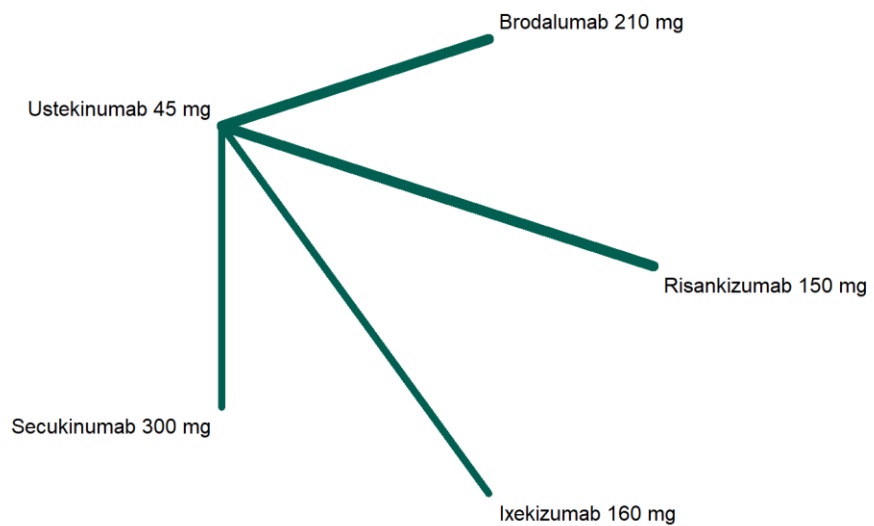
Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>An outside vendor (Paraxel, Waltham, MA, USA) used an interactive web response system to randomly assign patients based on computergenerated permuted blocks. (Reich 2019)</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>The sponsor, the investigators and subjects will be unblinded after the Week 56 DBL has occurred. (Fra protokollen, hentet via clinicaltrials.gov)</i>
Manglende data for effektmål	Lav	<i>Der er relativt lavt frafald (ca. 5 % i guselkumab-gruppen og 10 % i secukinumab-gruppen). Patients with missing data were considered nonresponders (non-responder imputation). (Reich 2019)</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<i>Efficacy was assessed using PASI and IGA, captured electronically at the site by an efficacy assessor trained by the funder of the study (Reich 2019). Kan give risiko for bias, men da studiet er dobbelt-blindet antages, at denne 'assessor' er blindet. Fra protokollen: The sponsor, the investigators and subjects will be unblinded after the Week 56 DBL has occurred. Af protokollen fremgår desuden: With the exception of the unblinded site personnel who dispense and/or administer the investigational product, all other site personnel and subjects will remain blinded to the treatment assignments until the last subject completes Week 56.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<i>Intet, der tyder på selektiv rapportering ved sammenligning mellem clinicaltrials.gov og artikel.</i>
Overordnet risiko for bias	Lav	



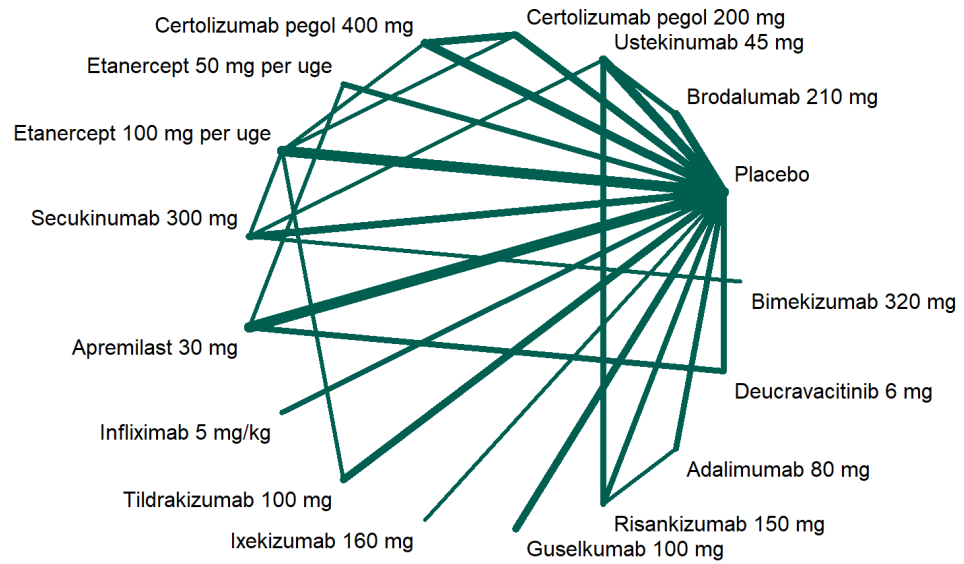
Bilag 4: Oversigt over netværk per effektmål



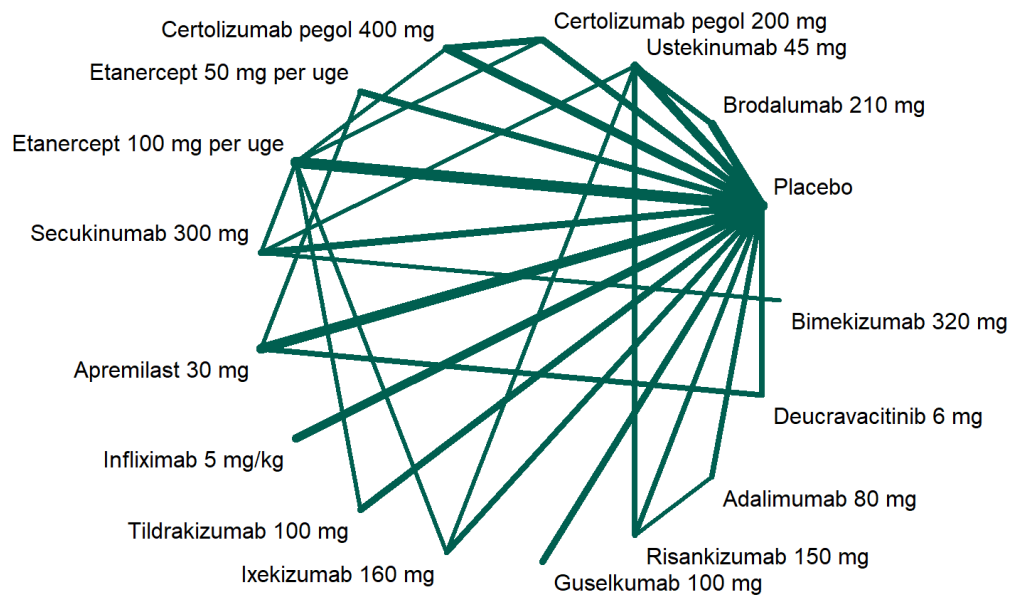
Figur 7-1. Netværk vedr. PASI90, uge 10-16



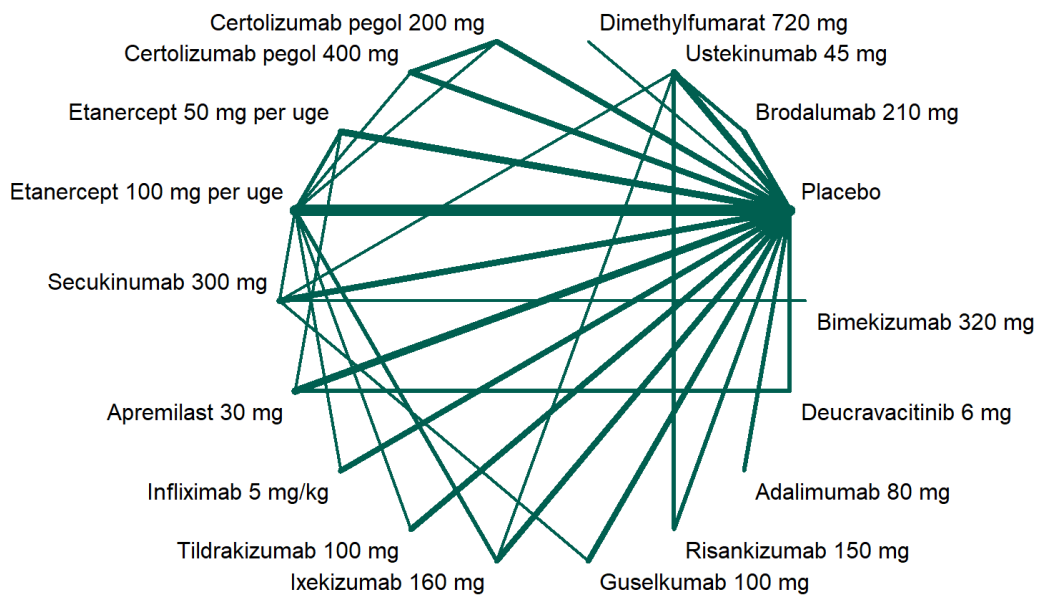
Figur 7-2. Netværk vedr. PASI90, uge 52



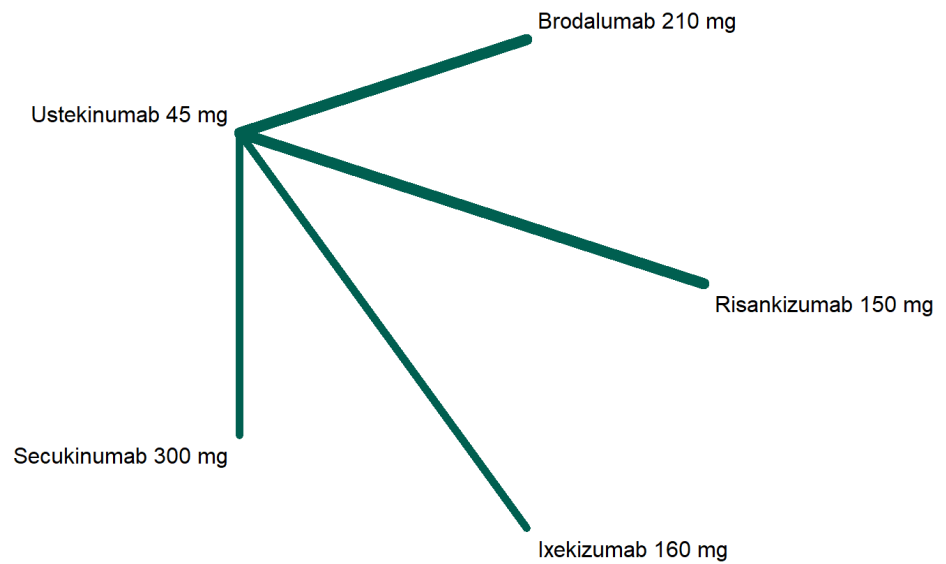
Figur 7-3. Netværk vedr. alvorlige uønskede hændelser, uge 10-16



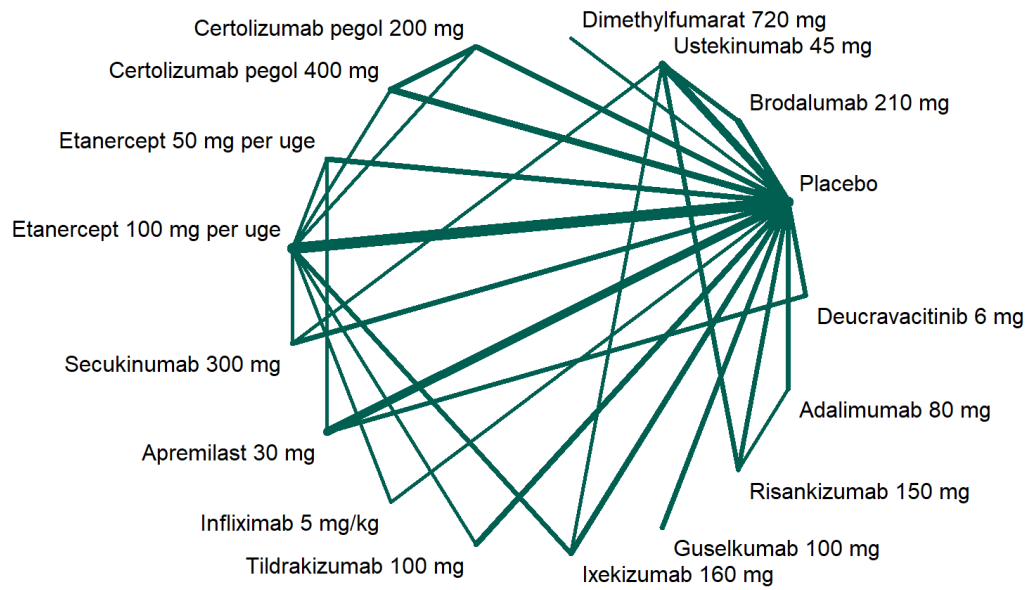
Figur 7-4. Netværk vedr. alvorlige uønskede hændelser, uge 24-52



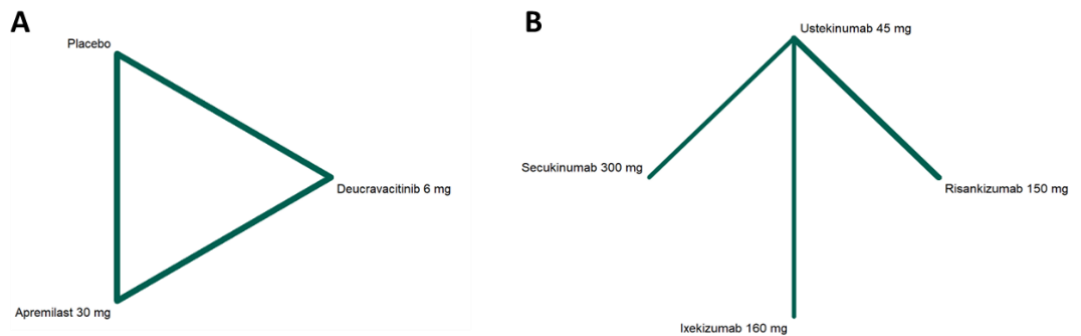
Figur 7-5. PASI75-netværk over inkluderede studie-arme, efter 10-16-ugers behandling



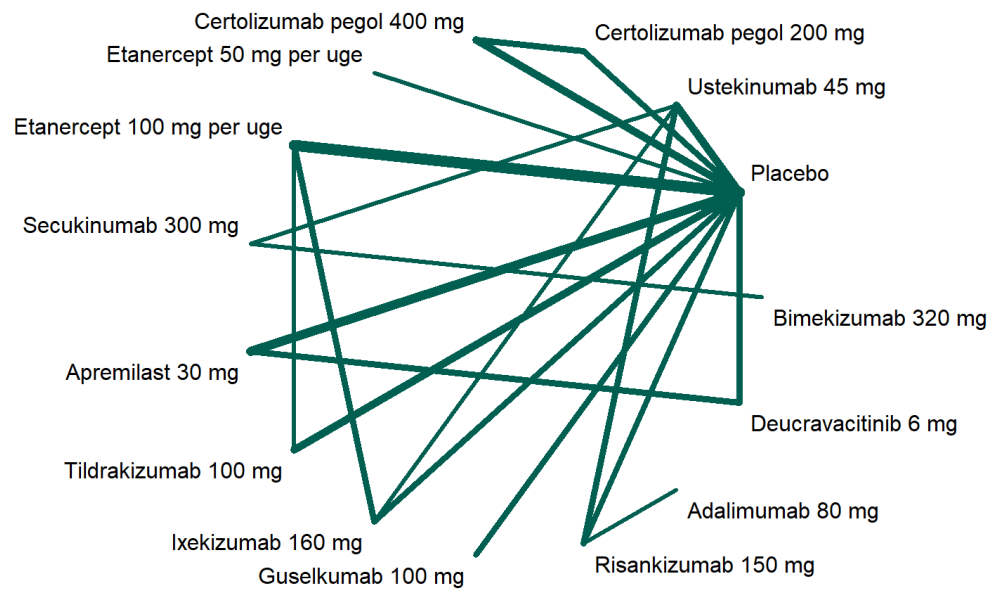
Figur 7-6. Netværk vedr. PASI75, uge 52



Figur 7-7. Netværk vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser, uge 10-16



Figur 7-8. Netværk A og B vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt, uge 52



Figur 9. Netværk vedr. livskvalitet (DLQI 0/1), uge 10-16