

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

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

Dokumentnummer	29184
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

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

Indhold

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

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

1 Formål

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

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

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

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

2 Baggrund

Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark som i andre lande får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (ca. 80 %) [1,2]. Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis. Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det berørte overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10, eller patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" [3,4].

Bedømt på Dermibios årsrapport er antallet af patienter, der er i biologisk behandling for plaque psoriasis i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2016 var der registreret 3.010 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksis i Danmark [5]. Ca. 40 % af behandlingsregimerne afbrydes, hvor manglende behandlingseffekt er den primære årsag [6]. Desuden ses en del bivirkninger ved behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, hvorunder øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter [5,7]. Jf. RADS' behandlingsvejledning er det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år oplever behandlingssvigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [7].

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Derudover oplever patienterne ofte en stigmatisering forbundet med sygdommen [8]. Livskvalitetsundersøgelser viser ligeledes, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8].

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

Nuværende behandling

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

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

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

Behandling til gravide og ammende

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

3 Metode

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Databehandling

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

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

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

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

Karakteristika

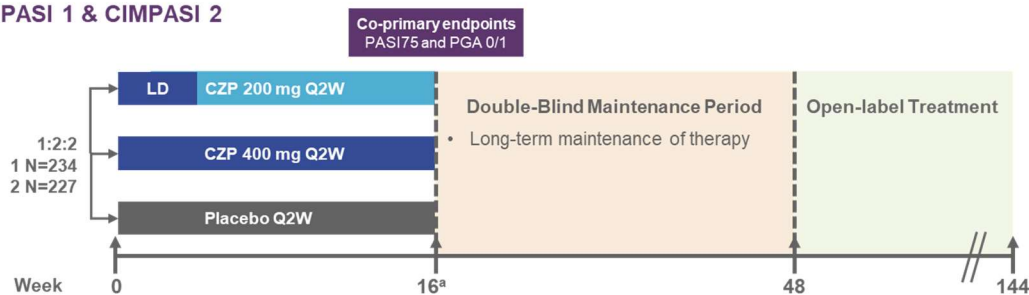
CIMPASI-1 og CIMPASI-2 [18] (certolizumab pegol; begge studier er også anvendt til uge 48-opgørelse) CIMPASI-1 og CIMPASI-2 er to næsten identiske, randomiserede, multicenter, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 3-studier. Patienter (CIMPASI-1 n = 234, CIMPASI-2 n = 227) blev randomiseret 2:2:1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

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

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

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

CIMPASI 1 & CIMPASI 2

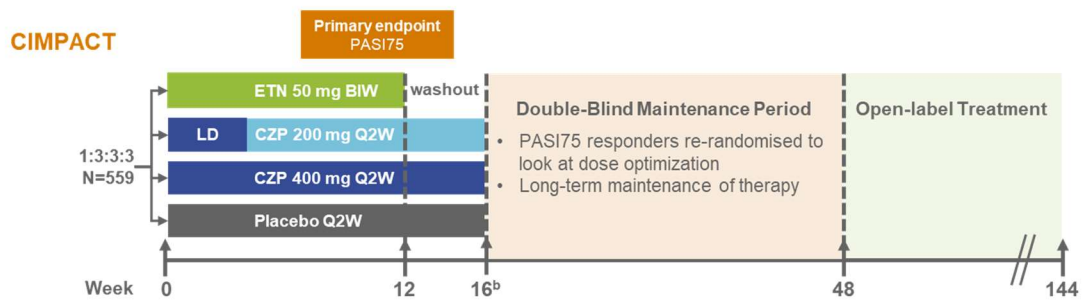


Figur fra endelig ansøgning. Studiedesign og primære effektmål for CIMPASI-1 og CIMPASI-2. ^aPatienter, som ikke opnåede PASI 50 ved uge 16, overgik til behandling med CZP 400 mg Q2W (escape arm). PASI 50 nonresponders ved uge 32, 40 eller 48 udgik af studiet. Placebobehandlede patienter, som ikke opnåede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

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

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

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



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

CHAMPION [20] (adalimumab)

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

Asahina 2010 [21] (adalimumab)

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

X-PLORE [22] (adalimumab)

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

REVEAL [23] (adalimumab)

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

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

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

VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som komparator. 837 patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som kandiderede til biologisk behandling, blev randomiseret 2:1:2 til hhv. guselkumab 100 mg (329 patienter), placebo med skift til guselkumab efter 16 uger (174 patienter) og adalimumab doseret iht. produktresuméet (334 patienter). Studiet varede i 48 uger. Studiets sekundære endepunkter inkluderede PASI 90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0 eller 1. Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI 75 efter 16 uger et sekundært effektmål [24].

VOYAGE 2 [25] (adalimumab)

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

Table 1: Studiekarakteristika for inkluderede studier for klinisk spørgsmål 1

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

ADA: adalimumab; CZP: certolizumab pegol.

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

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

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

("maintenance" periode). Ved uge 16 overgik PASI 50-nonresponders til en "escape arm" og modtog behandling med certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge. ^b Ved uge 16 blev

patienter, der ved behandling med certolizumab pegol havde opnået PASI 75, re-randomiseret 2:2:1 til behandling med certolizumab pegol 400 mg hver 2. uge, certolizumab pegol 200 mg eller placebo i den efterfølgende 32-ugers "maintenance" periode (uge 16-48). ^c Ved uge 16 kunne PASI 50-nonresponders overgå til "rescue treatment", dvs. behandling med topiske

steroider. ^d Ved fuldførelse af studiet (ved uge 24) kunne alle patienter overgå til et 28-ugers opfølgingsstudie, hvor de modtog behandling alene med adalimumab. ^e Ved uge 16 overgik

placebobehandlede patienter til behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge. ^f Administration af adalimumab var ikke blindet eller placebo-kontrolleret. For at tilstræbe objektivitet

blev alle effektmål vurderet af en studieansvarlig, som ikke havde kendskab til fordelingen af studiegrupperne. ^g Ved fuldførelse af studiet (uge 40) overgik patienterne til en

opfølgingsfase (uge 40-52). ^h Ved uge 17 overgik alle patienter til open-label behandling med adalimumab 40 mg hver 2. uge. Patienter, som ved uge 33 opnåede PASI 75, blev

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

Population

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

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

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

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

CHAMPION [20] (adalimumab)

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

Asahina et al, 2010 [21] (adalimumab)

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

X-PLORE [22] (adalimumab)

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

REVEAL [23] (adalimumab)

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

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

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

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

VOYAGE 2 [25] (adalimumab)

Patienter var voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 mdr. før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde PASI ≥ 12 , IGA ≥ 3 samt BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier inkluderede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 mdr. efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå [25].

Tabel 2: Populationskarakteristika for inkluderede studier for klinisk spørgsmål 1

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

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

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

^b Information vedrørende historisk forekomst af psoriasis arthritis.

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

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

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

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

6.1.2 Resultater og vurdering

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

PASI 75 (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

UGE 48 Narrativ sammenligning af PASI 75

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

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

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

PASI 90 (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UGE 48 Narrativ sammenligning af PASI 90

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

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

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

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

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

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

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

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

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

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

UGE 48 Narrativ sammenligning af DLQI

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

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

Narrativ sammenligning af SAEs frem til uge 48

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlingsophør (vigtig)

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

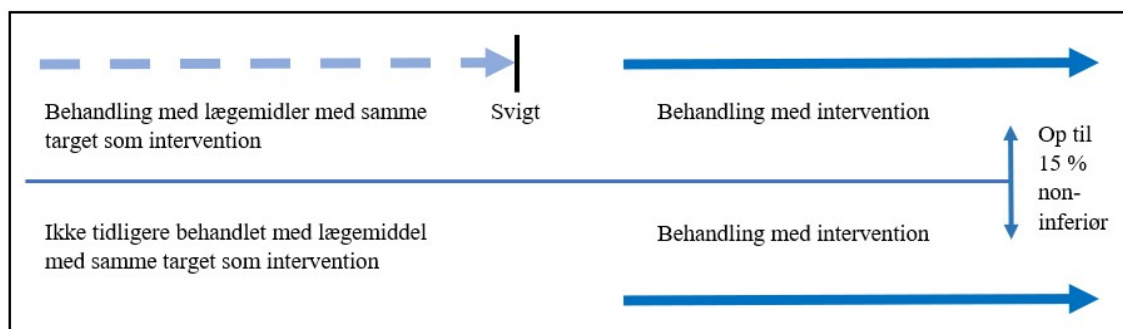
I data ekstraheret af ansøger ses der en betydelig selektion af patienter i certolizumab pegol-studierne [18,19]: De patienter, som ikke oplevede tilstrækkelig respons (målt ved PASI) overgik til anden behandlingsarm (”escape arm”). Behandlingsophøret ved behandling med certolizumab pegol efter uge 16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

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

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

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

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



Figur fra

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

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

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

6.1.4 Konklusion for voksne med moderat til svær plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

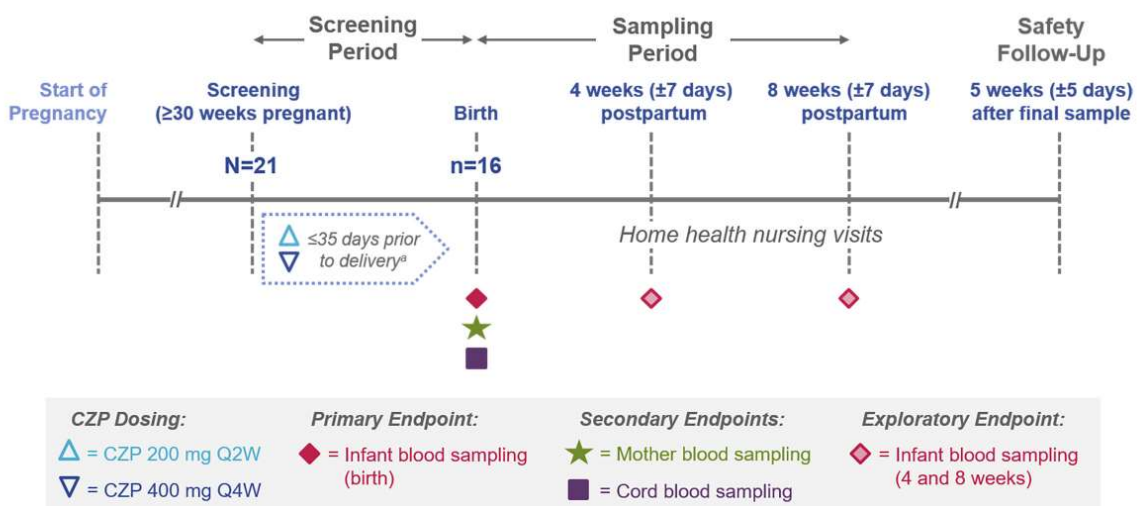
6.2.1 Gennemgang af studier

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

Karakteristika

CRIB [26] (certolizumab pegol)

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



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

Mahadevan 2013 [27] (certolizumab pegol og adalimumab)

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

Clowse 2018 [28] (certolizumab pegol)

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

Burmester 2017 [29] (adalimumab)

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

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

Population

CRIB [26] (certolizumab pegol)

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

Mahadevan 2013 [27] (certolizumab pegol og adalimumab)

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

Clowse 2018 [28] (certolizumab pegol)

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

Burmester 2017 [29] (adalimumab)

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

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

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

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

^a Antal fødsler med levendefødte børn.

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

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

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

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

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

^h Antal patienter eksponeret pr. trimester.

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Plasmakoncentration af lægemiddel i nyfødte ved fødsel (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn (kritisk)

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

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

Tabeller fra ansøgers endelige ansøgning, side 33

Tabel 10. Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn

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

*Se liste over rapporterede medfødte misdannelser i nedenstående Tabel 11

Tabel 11. Oversigt over rapporterede medfødte misdannelser

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

^oFor tidlig fødsel

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

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

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser i gravide kvinder (kritisk)

Effektmålet er defineret som for nyfødte.

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

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

6.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

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

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

6.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

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

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

6.3.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

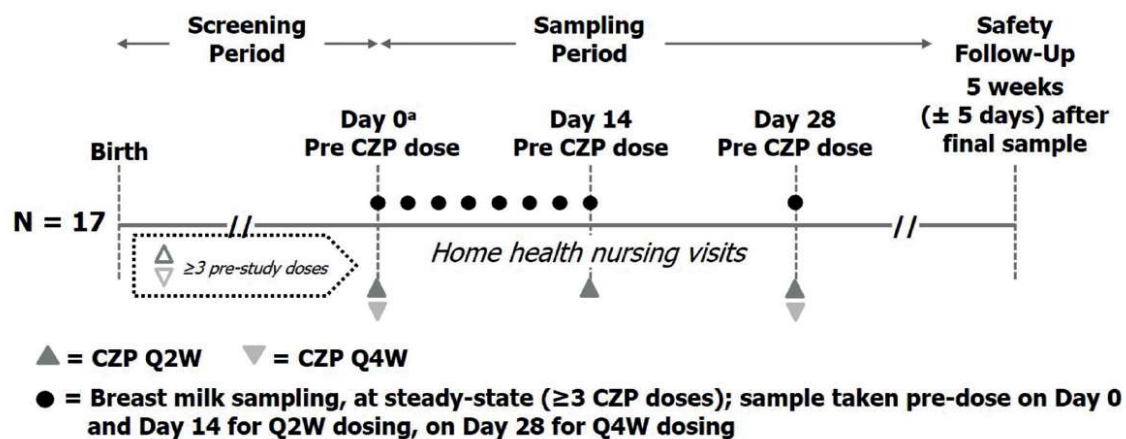
CRADLE [30] (certolizumab pegol)

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

Tabel 4: Studiekarakteristika for inkluderet studie for klinisk spørgsmål 3

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

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



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

Population

CRADLE [30] (certolizumab pegol)

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

Tabel 5: Populationskarakteristika for inkluderede mødre i CRADLE-studiet

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

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

^a Inkluderer 1 ”screen failure”.

^b n = 17.

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

Tabel 6: Populationskarakteristika for inkluderede spædbørn i CRADLE-studiet

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

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

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

6.3.2 Resultater og vurdering

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

Relativ vægtjusteret dosis frem til 3-månedersalderen (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i spædbørn (kritisk)

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

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

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

6.3.3 Evidensens kvalitet

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

6.3.4 Konklusion for ammende kvinder med moderat til svær plaque psoriasis

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

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

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

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

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

7 Andre overvejelser

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

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

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

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Mulighed for behandlingspause

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

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

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

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

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

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

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

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

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

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

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

Fertilitetsrisiko ved behandling af mænd

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

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

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

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

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

11 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2016. 2016;
6. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244–52.
7. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
9. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015.
10. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018;(3):728–34.
11. Bobotsis R, Gulliver W, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464–72.
12. Harder E, Andersen A-MN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No Increased Risk of Fetal Death or Prolonged Time to Pregnancy in Women with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1747–9.
13. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2.generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7965/anbefaling-brodalumab-psoriasis-10.pdf>
15. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7967/anbefaling-guselkumab-psoriasis-10.pdf>
16. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion (post authorisation) Cimzia certolizumab pegol.
17. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Cimzia certolizumab pegol. Senest opdateret 26. april. 2018.
18. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):302–314.e6.
19. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węgłowska J, Piguët V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind,

- etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):266–276.e5.
20. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558–66.
 21. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299–310.
 22. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):136–44.
 23. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106–15.
 24. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–17.
 25. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–31.
 26. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228–33.
 27. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2014;11(3).
 28. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;
 29. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):414–7.
 30. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, Van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890–6.
 31. Hale T, Rowe H. Medications and Mother's Milk. Springer Publ Co. 2017;17.
 32. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Humira adalimumab. Last updated October 5, 2017. 2017.
 33. EMA (European Medicines Agency). Summary of Product Characteristics, Humira adalimumab. Senest opdateret 21. august. 2018.
 34. EMA (European Medicines Agency). European Assessment Report (EPAR), Summary of Product Characteristics, Cimzia certolizumab pegol. Senest opdateret 20. september. 2018.
 35. Lægemedelstyrelsen. Ciqorin produktresumé. 2017.
 36. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun produktresumé. 2017.

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

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 2: Cochrane Risk of Bias

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

CIMPASI-1 og 2

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

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

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

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

CIMPACT

Risiko for bias for studie: CIMPACT ([NCT02346240](#)) [19].

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

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

CHAMPION

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized in a 2:2:1 ratio to receive one of three treatments: adalimumab, methotrexate or placebo for 16 weeks.
Allocation concealment	Low	Randomization was completed through a central computer-generated scheme stratified by centre, with block sizes of four. Patient numbers were centrally assigned by an interactive voice-response system in consecutive order. Patients, investigators, and study site personnel were unaware of treatment assignments.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Moderate	Adalimumab or matching placebo for subcutaneous injection was provided as sterile preservative-free solution in prefilled syringes. Methotrexate and placebo tablets were administered as capsules at a single weekly dose. The dosage increase of the oral medicines was permitted, but it was determined by blinded safety assessors. Risk of bias is judged as moderate due to the differing drug administration and possibility of unequal doses of the oral medicines.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Moderate	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	A qualified investigator from each site performed clinical efficacy assessments at each study visit. The investigators remained blinded to all clinical laboratory results and safety data except in the case of a medical emergency.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	271 patients underwent randomization. Fifteen patients (5.5%) discontinued the study, including four (3.7%) in the adalimumab group, six (5.5%) in the methotrexate group and five (9.4%) in the placebo group. Treatment groups were well-balanced with respect to baseline demographics, clinical characteristics and disease severity.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias judged moderate due to differing ways of drug administration.

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

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

Withdrawal irrespective of reason	Moderate	Week 24: Some of the participants knew which treatment they were given; the others knew that they were improving more than PASI 50, which could affect also the objective outcomes.
	Moderate	Overall: Moderate risk of bias due to the study design.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	All randomized patients were included in the primary and secondary efficacy analyses; data analyzed by randomized treatment group. Safety analyses included all patients who received ≥ 1 dose of study treatment drug. Fifteen patients of 169 randomized (9%) discontinued due to AEs. Ten adalimumab-treated patients experienced 14 events that led to study discontinuation. Five placebo-treated patients discontinued the study after experiencing AEs.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias judged moderate due to study design.

X-PLORE

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

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

Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	<p>All randomized patients that received at least one dose of study drug were included in the safety analyses. Efficacy was analysed according to treatment group.</p> <p>Patients, which discontinued the drug due to lack of efficacy or due to adverse events, or patients that used a therapy after baseline that was prohibited in the protocol because it could improve psoriasis, were considered in the analysis of binary endpoints as not having had a response and were assigned a score of zero in the analysis of continuous end points (e.g., change in DLQI score) from that point onward. Patients with missing PGA or PASI scores at week 16 were categorized as not having had a response.</p> <p>The study agent was discontinued in 15 % of the patients in the guselkumab groups and in 26 % of the patients in the adalimumab group. One patient in the 200 mg guselkumab group underwent randomization but was not treated and therefore was not included in the safety analysis.</p> <p>Due to relatively high discontinuation rates, risk of bias is considered moderate.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias judged moderate due to the varied frequencies in the treatments and relatively high dropout rate.

REVEAL

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

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

Allocation concealment	Low	Randomization schedules were generated by one of the data management departments before study start. Patients were stratified by center via an interactive voice response system. The treatment code for periods A and C remained blinded until the end of the study. The period B was open-label, with all participants receiving the same treatment.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Adalimumab- and placebo-filled syringes were identically labeled and packaged and self-administered by patients.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	The primary efficacy analyses were conducted on the intention-to-treat (ITT) population. Safety analyses included all patients who received at least one study drug injection. 10.8 % of the patients with placebo treatment discontinued the study in the Period A, while only 3.8 % patients from the adalimumab arm discontinued in the Period A. There was an extreme discontinuation rate from Period A to Period B (only 6.5 % patients from the placebo arm and 71.25 % patients from the adalimumab arm continued to Period B), which could have introduced high risk of attrition bias. However, one of the two primary endpoints (PASI 75) is measured in week 16, which potentially did not have to be affected by the extreme dropout rate. Patients with missing scores were considered nonresponders, which could also have introduced bias to the results.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias is judged moderate since the randomization was not maintained in Period B and C. The high dropout rate could also have biased the results.

VOYAGE 1

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive guselkumab, placebo followed by guselkumab or adalimumab.
Allocation concealment	Low	Randomization generated via permuted block method. Central randomization was implemented using an interactive www response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	<p>All randomized patients were included in the primary and secondary efficacy analyses; data analyzed by randomized treatment group. Safety analyses included all patients who received ≥ 1 dose of guselkumab.</p> <p>Patients who discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE worsening or who started a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered nonresponders (binary endpoints) or had baseline values carried over (continuous endpoints). Other patients with missing data were considered nonresponders for binary endpoints (nonresponder imputation). Because of insufficient information on procedure and multiple imputation not used, risk of bias is judged unclear.</p> <p>DLQI response was specifically analyzed for patients with DLQI>1 at baseline (n=320 for guselkumab, n=319 for adalimumab), as pre-specified in study protocol (clinicaltrials.gov). We consider this to be a deviation from standard good practice, however due to only few patients being excluded from these analyses (3-4,5 %) we do not consider that it has affected the results substantially.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.

Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

VOYAGE 2

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

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

		<p>When assessing DLQI response, the percentage of participants who achieved a DLQI score = 0 or 1 was analyzed for patients with baseline DLQI > 1 only (n = 491 for guselkumab; n = 246 at week 16), as specified in the study protocol (Clinical Trials.gov).</p> <p>We consider this to be a deviation from good clinical practice, however, as only a few patients were excluded from these analyses (0.8-1 %), we do not consider this to have substantially affected the results.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.