

# Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tildrakizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

Handelsnavn	Ilumetri
Generisk navn	Tildrakizumab
Firma	Almirall
ATC-kode	L04AC17
Virkningsmekanisme	Humaniseret monoklonalt antistof rettet mod interleukin (IL)-23.
Administration/dosis	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter.
Forventet EMA-indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$ år), som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato	22 oktober 2018
Offentliggørelsesdato	23 oktober 2018
Dokumentnummer	28540
Versionsnummer	1.0

*Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1*

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund .....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Tilrakizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse.....	9
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13

## Forkortelser

BSA:	<i>Body Surface Area</i>
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
Dermbio:	National database for psoriasispatienter i biologisk behandling
DLQI:	<i>Dermatology life quality index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
mAb:	Monoklonalt antistof
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse effect</i> )
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tildrakizumab som mulig standardbehandling til patienter ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen angives en definition af population, herunder subpopulationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning om tildrakizumab modtaget den 18. september 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tildrakizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tildrakizumab og valgte komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Ansøger bedes også rapportere data for de angivne øvrige overvejelser. Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen. Den endelige ansøgning skal udfyldes i Medicinrådets ansøgningsskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

## 2 Baggrund

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

I Dermibios seneste årsrapport (2016) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2016 var der registreret 3100 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, hvor øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter herunder øget infektionstendens [5,7]. Det forventede antal patienter på landsplan, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, er pr. år ca. 100 nye patienter. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [7].

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

### 2.1 Nuværende behandling

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen [7] og retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [4]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq 10$ , BSA  $\geq 10$  % eller DLQI  $\geq 10$ .

Til behandling af moderat til svær psoriasis anvendes ni lægemidler med forskellige virkningsmekanismer: tre tumor necrosis factor (TNF-alfa-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 jf. det foreliggende RADS-baggrundsnotat [7]. Lægemidlerne brodalumab og guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [9,10].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. Der er i DDS-guidelines samt RADS' vejledning opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI, og hvornår behandlingsskift er nødvendigt. 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.

## 2.2 Tildrakizumab

Ilumetri er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan á 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge). Indholdsstoffet tildrakizumab er et monoklonalt humaniseret antistof (mAb), der specifikt binder sig til det ekstracellulære humane interleukin (IL)-23. Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering, og samtidig begrænses den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Ilumetri er ikke indiceret til patienter med psoriasisartrapati. Hos patienter med specifikke karakteristika (bl.a. høj sygdomsbyrde, kropsvægt  $\geq 90$  kg) kan dosering med 200 mg overvejes [11]. Fagudvalget ønsker denne dosering nærmere uddybet jf. afsnit 6: Andre overvejelser.

## 3 Kliniske spørgsmål

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

### *Population*

Voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling<sup>1</sup> og ikke har psoriasisartrapati.

Subpopulationen omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt samt specifikt på lægemidler med IL-23 og IL-12/23 target.

- Ved behandlingssvigt er klinisk praksis at skifte til et lægemiddel med et andet target, hvorfor fagudvalget er interesseret i at se behandlingseffekterne for subgruppen af patienter med behandlingssvigt på tidligere lægemidler med (til dels) samme target som tildrakizumab (IL-23-

---

<sup>1</sup> Ved kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling forstås psoriasispatienter, der opfylder de gældende kriterier, jf. RADS' behandlingsvejledning og Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer. Kriterierne er: (1) at der er tale om patienter med moderat til svær kronisk psoriasis defineret ved 10-reglen, hvor patienten ikke responderer på, har kontraindikationer overfor eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor methotrexat og lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA, og (2) hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør det, før biologisk behandling påbegyndes, overvejes om patienten kan være kandidat til acitretin behandling [4].

hæmmende og IL-12/23-hæmmende lægemidler). Dette vil i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.

- Derudover er fagudvalget interesseret i at se behandlingseffekterne for patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler uanset target.

### Intervention

Tildrakizumab, subkutan injektion á 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

### Komparator

Effekten af tildrakizumab er jf. den foreløbige ansøgning undersøgt i et direkte sammenlignet studie med lægemidlet etanercept. Idet etanercept i RADS' behandlingsvejledning er placeret i behandlingshierarkiet efter 1. linjelægemidlerne begrundet med den ringere effekt på hudsymptomer, finder både fagudvalget og ansøger (jf. deres foreløbige ansøgning) det mere relevant at sammenligne tildrakizumab med ét af de lægemidler, der aktuelt anbefales som 1. linjebehandling til den generelle patientpopulation med moderat til svær plaque psoriasis. Der foreligger dog ikke head-to-head-studier, der direkte sammenligner effekten af tildrakizumab med effekten af et 1. linjelægemiddel, hvorfor indirekte sammenligning af lægemidlerne vil være nødvendig.

Fagudvalget definerer derfor komparator som ét af de anbefalede 1. linjelægemidler i standarddoser jf. RADS' baggrundsnotat [7] eller et af de to klinisk ligestillede alternativer, brodalumab og guselkumab, jf. Medicinrådets anbefaling den 15. marts 2018 [9,10]. Fagudvalget finder ikke, at der er klinisk belæg for at udvælge ét af de pågældende lægemidler fremfor et andet. For alle effektmål vælges samme komparator.

### Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, herunder deres vigtighed, kategori og mindste klinisk relevante forskel. Begrundelsen er uddybet i afsnit 3.2.

Derudover finder fagudvalget, at en række lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser kan have betydning for patientpræferencer og praktisk håndtering af lægemidler og derfor må tages i betragtning (se afsnit 6).

## 3.1 Valg af effektmål

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
<b>For den totale population (inkl. subpopulation)</b>				
PASI75	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	15 % absolut forskel i respons
PASI90	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	15 % absolut forskel i respons
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	Livskvalitet	Opnået DLQI score 0-1	15 % absolut forskel i respons
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % absolut forskel
Behandlingsophør	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	15 % absolut forskel

<b>For subpopulation</b>				
PASI90 hos patienter med tidligere svigt jf. populationsbeskrivelse	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel (non-inferiør)#

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

# Den absolutte forskel er angivet i forhold til patienter, der i deres tidligere behandling har oplevet svigt på biologiske lægemidler generelt samt specifikt på lægemidler med hhv. IL-23 og IL-12/23 target.

For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Der ønskes begrundelser, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

For alle effektmål skal der antages hændelsesrater for den valgte komparator. Disse hændelsesrater skal være velbegrundede og skal bruges til beregning af de absolutte forskelle baseret på de estimerede relative forskelle i den indirekte sammenligning. Fagudvalget vil sammenholde de antagne hændelsesrater med danske data (se også beskrivelse i afsnit 5).

#### *Tidshorisont*

Den samlede kliniske merværdi af tildrakizumab baseres på en tidshorisont på 1 år. Der skal laves indirekte sammenligning på længst mulig opfølgningstid. Såfremt der ikke findes data op til 1 år, skal de indirekte sammenligninger suppleres med narrative sammenligninger af data for tildrakizumab og valgte komparator ved 1 års behandling på sammenlignelige tidspunkter fx ved uge 52 (se krav vedr. den narrative dataopgørelse sidst i afsnit 5).

Tidshorisonten på 1 år er valgt som tidsenhed for alle effektmål for at kunne vurdere langtidseffekten og derved vedligeholdelsen af den kliniske effekt.

#### *Kritiske effektmål*

##### **PASI75**

PASI75 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. PASI75 er anvendt i RADS-behandlingsvejledningen og ligger til grund for de ligestillede lægemidler. For at kunne sammenligne tildrakizumab med den valgte komparator vurderer fagudvalget, at lægemidlet skal vurderes på samme PASI-grundlag. PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72, hvor jo højere score desto sværere grad af psoriasis. Idet PASI-skalaen ikke er lineær, er en ændring i PASI uhensigtsmæssig som måleenhed. Længst mulig opfølgningstid med komparator er valgt som tidsenhed for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI75) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 %.

##### **Alvorlige uønskede hændelser**

Alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Med tanke på den selekterede studiepopulation i de kliniske studier, og at der rapporteres på korttidsbivirkninger ( $\leq 1$  år), vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 5 % anses for at være klinisk relevant for den samlede forekomst af SAEs.

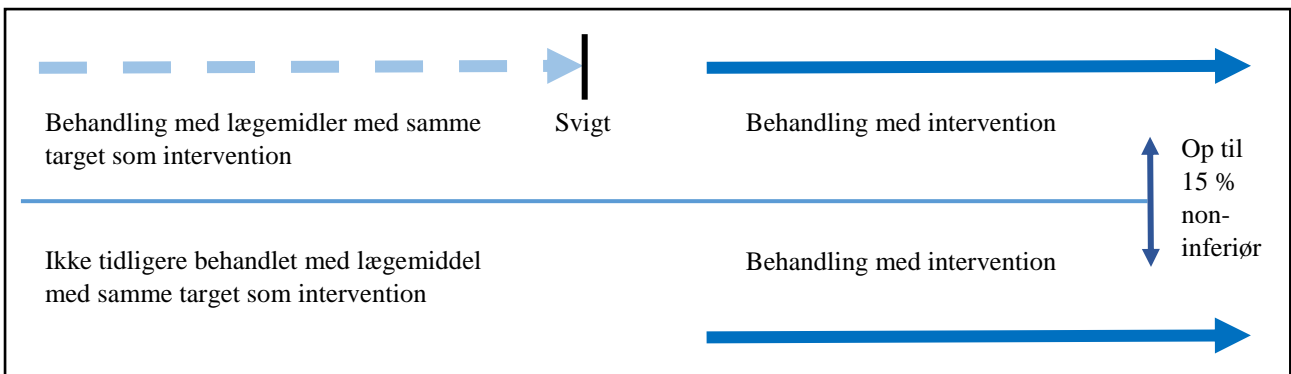
### Vigtige effektmål

#### PASI90

PASI90 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med hudpsoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, hvorfor fagudvalget også ønsker at se data på PASI90. Ligesom for PASI75 er længst mulig opfølgningstid med komparator valgt som tidsenhed. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 % er klinisk relevant.

#### PASI90 i subpopulationer

For subpopulationerne af patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt samt specifikt på lægemidler med hhv. IL-23 og IL-12/23 target, ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med tildrakizumab har den ønskede effekt. En effekt af tildrakizumab hos patienter, hvor andet biologisk lægemiddel herunder IL-23 eller IL-12/23-hæmmende lægemiddel ikke har haft tilstrækkelig effekt, vil kunne betyde flere behandlingsmuligheder. Fagudvalget ønsker dette belyst ved data på PASI90 og med en absolut forskel på op til 15 % (non-inferiør) i forhold til patienter i behandling med tildrakizumab med samme behandlingstid, som ikke tidligere har haft behandlingssvigt på IL-23 eller IL-12/23-hæmmende lægemiddel (se illustration herunder). Effekten hos patienter med behandlingssvigt på biologiske lægemidler generelt vil vurderes på samme måde (absolut forskel på PASI90 op til 15 %).



#### DLQI

DLQI reflekterer livskvalitet målt ved dermatologisk life quality index. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål, der berører seks domæner (symptomer og følelsesmæssig påvirkning, påvirkning af dagligdagsaktiviteter, fritid, arbejde og skole, personlige relationer samt gener i forbindelse med behandling), hvor hvert svar graderes på en skala fra 0-3, således at der opnås en scoring på 0-30, hvor 30 repræsenterer størst negativ påvirkning af livskvaliteten. Almindeligvis betragtes en negativ ændring på  $\geq 4$  point som klinisk relevant [12]. En DLQI-score på 0 eller 1 anses imidlertid af fagudvalget som det ultimative behandlingsmål, hvilket betyder, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten [13]. Eftersom DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og dermed ikke afspejler den fulde sygdomsbyrde, vægtes effektmålet af fagudvalget som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i respons (opnået score 0-1) på 15 % er et klinisk patientrelevant mål.

#### Behandlingsophør

Behandlingsophør reflekterer hvor mange patienter, som afbryder behandlingen i de kliniske studier uanset årsag herunder bivirkninger og skuffende effekt. Effektmålet er medtaget som indikator for behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en absolut forskel på 15 % er klinisk relevant.



## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

<p><b>[Tildrakizumab, Ilumetri]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[psoriasis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[&lt;generisk navn, handelsnavn på valgte komparator blandt 1. linjelægemidler&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>		

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Der skal udarbejdes prisma-flowdiagram for udvælgelse af litteratur.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (PASI, DLQI, SAE og behandlingsophør), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau kan afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point). Det antagne niveau for hændelsesraten i komparatorgruppen skal begrundes i den endelige ansøgning.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

**Vigtigt for de narrative sammenligner af psoriasisstudier:** Det skal tydeligt fremgå, hvilke imputationsmetoder som er anvendt i de inkluderede studier. Patientflowet fra baseline og frem til sidste dataopsamling skal tydeligt fremgå for både tildrakizumab og komparator. For hvert effektmål skal den indirekte analyse suppleres med en tabel, der opgør effekten af tildrakizumab og komparator ved 1 års-behandling eller længst muligt op til.

## 6 Andre overvejelser

Som udgangspunkt pauseres behandling ikke i den daglige klinik, da psoriasis er en kronisk sygdom, og der ofte ses effekttab ved opstart efter en behandlingspause. Men da behandlingen af psoriasis er langvarig, kan der alligevel opstå behov for midlertidig pausering af behandlingen eksempelvis i tilfælde af rejser, graviditet, kirurgiske indgreb og anden sygdom. Derfor ønsker fagudvalget i deres vurdering at lægge vægt på mulighed for behandlingspauser.

Ligeledes ønsker fagudvalget at se data for vedligeholdelsesdosis, eventuelt serumkoncentrationer og hos velbehandlede patienter mulighed for dosisreduktion eller forlængelse af behandlingsintervaller.

Fagudvalget finder forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis relevant, idet et inferiørt stof kan fremstå som effektivt ved at give høj initialdosis. Fagudvalget ønsker derfor behovet for den højere initialdosis belyst, med henblik på vurdering af om der kan anvendes samme dosis i hele behandlingsforløbet.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for tildrakizumab:

- Mulighed for behandlingspause.
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse. Fagudvalget ønsker specifikt en uddybning af 200 mg doseringsgruppen ("patienter med specifikke karakteristika bl.a. høj sygdomsbyrde og kropsvægt  $\geq 90$  kg"), herunder om der er forskelle i behandlingseffekt i forhold til 100 mg doseringen, og hvad der forstås ved "høj sygdomsbyrde". Derudover ønsker fagudvalget en estimering af andelen af patientpopulationen, som forventes at tilhøre gruppen med behov for 200 mg dosering.
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.
- Vedligeholdelse af effekt mellem doseringer hver 12. uge.

## 7 Referencer

- [1] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
- [2] Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):26371.
- [3] Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. Maj 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. 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. WHO. 2016.
- [9] Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>
- [10] Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis. 15 marts 2018. Se anbefaling under hudsygdomme på <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>
- [11] EMA, European Medicines Agency. Summary of opinion Ilumetri tildrakizumab. July 26, 2018.
- [12] Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
- [13] Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Br. J. Dermatol*. 2005;125:659-64.

## 8 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.

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)