

Medicinrådets vurdering af risankizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

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 mulig 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.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	61533
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund.....	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning.....	7
8	Databehandling.....	7
9	Lægemidlets værdi.....	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1 og 2.....	8
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering.....	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	21
10	Andre overvejelser.....	23
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	25
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	25
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	25
14	Referencer.....	26
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	28
16	Versionslog.....	29
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	30
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	30
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af risankizumab.....	33

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Skyrizi
Generisk navn	Risankizumab
Firma	AbbVie
ATC-kode	L04AC
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof rettet mod IL-23.
Administration/dosis	Subkutan injektion 150 mg i uge 0,4 og herefter hver 12. uge.
EMA-indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at risankizumab til voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver en moderat merværdi sammenlignet med ustekinumab til behandlingsnaive og -erfarne patienter. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af risankizumab sammenlignet med guselkumab ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer dog, at risankizumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end guselkumab.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

BSA:	Kropsfladeareal (<i>Body Surface Area</i>)
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
Dermbio:	National database for psoriasispatienter i biologisk behandling
DLQI:	Dermatologisk livskvalitetsindex (<i>Dermatology life quality index</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<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
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse effect</i>)
sPGA:	<i>Static Physician's Global Assessment</i>
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af risankizumab til moderat til svær plaque psoriasis er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om risankizumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark, som i det meste af den vestlige verden, får ca. 3-4 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 90 %) [1,2].

Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis vulgaris. Dog anses sygdommen som moderat til svær, hvis enten psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, eller det påvirkede kroppsfladeareal (*body surface area*, BSA) er over 10, eller hvis patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette '10-reglen' [3,4]. Omkring 80 % af patienter med psoriasis har mild til moderat psoriasis, og hovedparten af disse patienter vil kunne behandles med topikale lægemidler.

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 [5]. Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis, og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [5].

Nuværende behandling

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen [6] 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.

Adalimumab (tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmer), secukinumab (interleukin (IL)-17-hæmmer), ixekizumab (IL-17-hæmmer) og ustekinumab (IL-12/23-hæmmer) blev anbefalet som 1. linjebehandling af RADS i 2016 [6], og siden er certolizumab pegol (TNF-hæmmer), brodalumab (IL-17-receptorhæmmer), tildrakizumab (IL-23-hæmmer) og guselkumab (IL-23-hæmmer) blevet anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet [7–10].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. DDS' guidelines har opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI: Behandlingseffekt svarende til PASI75 eller DLQI under 5 er målet, da patienterne i klinisk praksis typisk vil skifte direkte fra anden behandling uden eller efter kun kort udvaskning af den forudgående behandling. Derimod anvendes der udvaskning i kliniske afprøvninger, og patienterne i disse afprøvninger vil derfor ofte have en høj sygdomsbyrde ved behandlingens start. Dog viser de nye lægemidler generelt en forbedret effekt sammenlignet med ældre lægemidler, og i kliniske afprøvninger er PASI90 derfor efterhånden et standardeftektmål.

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport fra 2018 er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Der har i 2018 været knap 2500 aktive patienter, som har modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [11]. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 150-200 patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover forventes det, at ca. 200 patienter pr. år oplever svigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Risankizumab er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan á 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge). Risankizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering, og den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Risankizumab har dermed samme overordnede virkningsmekanisme som guselkumab og tildrakizumab. Risankizumab er ikke indiceret til patienter med psoriasis med ledgener (psoriasisartropati).

6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 20. marts 2019.

Ansøger har anvendt ustekinumab og guselkumab som komparatorer. Ansøger har tilkendegivet, at der ikke foreligger publicerede data, der er opdelt i behandlingsnaive og -erfarne populationer, og ansøger har derfor udarbejdet en samlet besvarelse for klinisk spørgsmål 1 og 2. Fagudvalget har accepteret denne fremgangsmåde, da den er baseret på det bedst mulige datagrundlag, som foreligger.

For at sammenligne risankizumab med ustekinumab har ansøger udarbejdet en metaanalyse på baggrund af to direkte sammenlignende analyser. Metaanalysen er gennemført for effektmålene PASI75 (vurderet ved uge 12 og 52) samt PASI90, alvorlige uønskede hændelser (SAEs), DLQI og behandlingsophør (alle vurderet ved uge 16 og 52).

For at sammenligne risankizumab med guselkumab har ansøger udarbejdet en indirekte sammenligning med placebo som fælles komparator. De indirekte sammenlignende analyser (udarbejdet efter Buchers metode [12]) er gennemført for effektmålene PASI75 (vurderet ved uge 12) samt PASI90, SAEs, DLQI og behandlingsophør (alle vurderet ved uge 16). Derudover har ansøger foretaget en naiv sammenligning af data for risankizumab og guselkumab ved hhv. 52 og 48 ugers behandling, da der ved denne tidshorisont ikke foreligger publicerede studier med en fælles komparator.

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

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien 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 vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. 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.

7 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning for de kliniske spørgsmål, som beskrevet i protokollen, og ansøgers litteratursøgning har resulteret i inklusion af nedenstående hovedstudier.

Klinisk spørgsmål 1 og 2:

- UltIMMa-1 og -2 publiceret af Gordon et al., 2018 (risankizumab vs. ustekinumab) [13].
- VOYAGE 1 publiceret af Blauvelt et al., 2017 (guselkumab vs. adalimumab) [14].
- VOYAGE 2 publiceret af Reich et al., 2017 (guselkumab vs. adalimumab) [15].

Medicinrådet har, udover ovenstående studier, inddraget studieregistreringerne på clinicaltrials.gov samt data i EPAR for risankizumab, ustekinumab og guselkumab.

8 Databehandling

Ansøger har udarbejdet sammenlignende analyser mellem risankizumab og komparatorerne ved uge 12-16 og 48-52 på alle effektmål, hvor det var muligt.

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1 og 2

Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af risankizumab til voksne **behandlingsnaive** patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*

Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af risankizumab til voksne **behandlingserfarne** patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*

Da der ikke er publiceret data særskilt for behandlingsnaive og -erfarne populationer, er det ikke muligt at foretage en separat besvarelse af de 2 kliniske spørgsmål. Fagudvalget har på denne baggrund valgt at vurdere værdien af risankizumab i den samlede population.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at risankizumab til voksne (≥ 18 år) behandlingsnaive og -erfarne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasis med ledgener (psoriasisartropati), giver en **moderat merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet er moderat.

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af risankizumab sammenlignet med guselkumab **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog, at risankizumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end guselkumab.

Tabel 1 og 2 viser de aggregerede kategorier for de enkelte effektmål og den samlede kategori for risankizumab sammenlignet med henholdsvis ustekinumab og guselkumab:

Table 1: Kategorier og resultater for vurderingen af risankizumab sammenlignet med ustekinumab

Effektmål	Tidshorisont	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
				Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
PASI75	Uge 12	Andel af patienter	Kritisk	18,2 procentpoint [9,8; 26,5]	Merværdi af ukendt størrelse	1,26 [1,14; 1,38]	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Uge 52			18,3 procentpoint [10,3; 26,4]	Merværdi af ukendt størrelse	1,25 [1,14; 1,36]	Moderat merværdi	
PASI90	Uge 16	Andel af patienter	Vigtig	30,4 procentpoint [19,2; 43,4]	Merværdi af ukendt størrelse	1,68 [1,43; 1,97]	Stor merværdi	Stor merværdi
	Uge 52			34,0 procentpoint [22,7; 47,2]	Merværdi af ukendt størrelse	1,72 [1,48; 2,00]	Stor merværdi	
Livskvalitet	Uge 16	DLQI	Vigtig	21,5 procentpoint [11,6; 33,5]	Merværdi af ukendt størrelse	1,48 [1,26; 1,75]	Moderat merværdi	Stor merværdi
	Uge 52			27,4 procentpoint [16,5; 39,8]	Merværdi af ukendt størrelse	1,60 [1,36; 1,87]	Stor merværdi	
Alvorlige uønskede hændelser	Uge 0-16	Andel af patienter	Kritisk	-3,4 procentpoint [-4,5; -0,8]	Ingen dokumenteret merværdi	0,39 [0,18; 0,86]	Moderat merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Uge 16-52			0,8 procentpoint [-1,8; 6,3]	Kan ikke kategoriseres	1,19 [0,55; 2,56]	Kan ikke kategoriseres	
Behandlingsophør	Uge 16	Andel af patienter	Vigtig	-0,8 procentpoint [-1,7; 1,9]	Ingen dokumenteret merværdi	0,58 [0,17; 1,97]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Uge 52			-1,8 procentpoint [-4,1; 2,4]	Ingen dokumenteret merværdi	0,72 [0,38; 1,36]	Kan ikke kategoriseres	
Samlet kategori for lægemidlets værdi	Moderat merværdi							
Kvalitet af den samlede evidens	Moderat							

Table 2: Kategorier og resultater for vurderingen af risankizumab sammenlignet med guselkumab

Effekt mål	Tidshorisont	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
				Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
PASI75	Uge 12/16	Andel af patienter	Kritisk	-18,8 procentpoint [-48,6; 33,4]	Kan ikke kategoriseres	0,79 [0,45;1,38]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Uge 48/52			RZK: 91,6 %* GUS: 87,8 %*	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
PASI90	Uge 16	Andel af patienter	Vigtig	-15,4 procentpoint [-49,3; 71,0]	Kan ikke kategoriseres	0,78 [0,31; 2,00]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Uge 48/52			RZK: 81,3 %* GUS: 76,3 %*	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Uge 16	DLQI	Vigtig	-13,4 procentpoint [-34,0; 30,0]	Kan ikke kategoriseres	0,74 [0,35; 1,57]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Uge 48/52			RZK: 73,1 %* GUS: 60,8 %	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Alvorlige uønskede hændelser	Uge 0-16	Andel af patienter	Kritisk	-0,4 procentpoint [-1,6; 4,6]	Kan ikke kategoriseres	0,80 [0,19; 3,38]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Uge 16-52/0-48			RZK: 4,9 %* GUS: 4,9 %*	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Behandlingsophør	Uge 16	Andel af patienter	Vigtig	-1,5 procentpoint [-2,5; 1,7]	Ingen dokumenteret merværdi	0,50 [0,16; 1,56]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Uge 48/52			RZK: 4,7 %* GUS: 8,5 %*	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Samlet kategori for lægemidlets værdi	Kan ikke kategoriseres							
Kvalitet af den samlede evidens	Meget lav							

*Naiv sammenligning. Estimerne stammer fra UltiMMa-1 og 2-studierne [13] (her er angivet en samlet procentsats for de to studier) samt fra VOYAGE 1 [14]. GUS: guselkumab; RZK: risankizumab.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

UltIMMa-1 og -2 (risankizumab) [13]

UltIMMa-1 og -2 er identiske randomiserede, dobbeltblindede placebo- og aktiv komparatorkontrollerede fase 3-studier. Patienter blev stratificeret iht. kropsvægt (≤ 100 kg vs. > 100 kg) og tidligere behandling med TNF-hæmmer ('ja' vs. 'nej') og dernæst randomiseret 3:1:1 til 150 mg risankizumab (304 patienter), 45 eller 90 mg ustekinumab (vægtbaseret dosering; 100 patienter i alt) eller placebo med skift til 150 mg risankizumab efter 16 uger (102 patienter). Studierne varede 52 uger. Studiernes primære endepunkter var andelen af patienter, som ved uge 16 opnåede PASI90 eller et *static Physician's Global Assessment* (sPGA) på 0 eller 1. Sekundære endepunkter inkluderede DLQI 0-1 (uge 16 og 52) og PASI75 (uge 12 og 52). Alle endepunkter vedrørende lægemidlets effekt blev analyseret i intention-to-treat (ITT)-populationen (dvs. alle randomiserede patienter) og ved brug af non-responder imputering. Alle endepunkter vedrørende lægemidlets sikkerhedsprofil blev analyseret i de patienter, som modtog mindst én dosis af lægemidlet.

VOYAGE 1 (guselkumab) [14]

VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 837 patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som kandiderede til biologisk behandling, blev randomiseret 2:1:2 til hhv. guselkumab 100 mg (329 patienter), placebo med skift til guselkumab efter 16 uger (174 patienter) og adalimumab doseret iht. produktresuméet (334 patienter). Studiet varede i 48 uger. Studiets primære endepunkter var andelen af patienter, som opnåede PASI90 eller en investigator global assessment (IGA) score på 0/1 (ingen synlig sygdomsaktivitet/minimal synlig sygdomsaktivitet) efter 16 uger. Sekundære endepunkter inkluderede PASI90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0 eller 1. Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI75 efter 16 uger, et sekundært effektmål. Alle primære endepunkter samt udvalgte sekundære effektmål vedrørende lægemidlets effekt blev analyseret i ITT-populationen (clinicaltrials.gov).

VOYAGE 2 (guselkumab) [15]

VOYAGE 2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 1279 patienter indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg (496 patienter), placebo med skift til guselkumab efter uge 16 (248 patienter) eller adalimumab doseret iht. produktresuméet (248 patienter). I uge 28 blev patienter i guselkumabbehandling, som havde opnået PASI90, rerandomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48. PASI90-nonrespondere fra adalimumab-gruppen fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. PASI90-respondere fra adalimumab-gruppen overgik til placebo i uge 28. Alle patienter blev fulgt i sammenlagt 48 uger. Studiets primære endepunkter var andelen af patienter, som opnåede PASI90 eller en IGA score på 0/1 efter 16 uger. Sekundære endepunkter inkluderede andel af patienter, som opnåede PASI90 efter 24 uger, andel af patienter, som opnåede PASI75, og ændring af DLQI-score fra baseline efter 16 uger. Alle primære endepunkter samt udvalgte sekundære effektmål vedrørende lægemidlets effekt blev analyseret i ITT-populationen.

Studiekarakteristika for de inkluderede studier kan ses i tabel 3.

Tabel 3: Studiekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2

Studie	UltIMMa-1 [13]	UltIMMa-2 [13]	VOYAGE 1 [14]	VOYAGE 2 [15]
Intervention	Risankizumab	Risankizumab	Guselkumab	Guselkumab
Komparator	Ustekinumab og placebo	Ustekinumab og placebo	Placebo og adalimumab	Placebo og adalimumab
NCT-nummer	NCT02684370	NCT02672852	NCT02207231	NCT02207244
Design	Kontrolleret	Kontrolleret	Kontrolleret	Kontrolleret
Stuelande	Australien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Japan, Republikken Korea og USA	Australien, Belgien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Japan, Republikken Korea og USA	Australien, Canada, Tyskland, Ungarn, Korea, Polen, Rusland, Spanien, Taiwan og USA [□]	Australien, Canada, Tjekkiet, Tyskland, Korea, Polen, Rusland, Spanien og USA [□]
Placebokontrolleret periode (uger)	16	16	16	16
Samlet behandlingsperiode (uger)	52	52	48*	48§

[□]Stuelande jf. 'Listed Location Countries' i studieprotokol på clinicaltrials.gov.

*Ved uge 16 kunne patienter overgå til et 32ugers extension-studie (uge 16-48) med behandling alene med guselkumab.

§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

UltIMMa-1 og -2 (risankizumab) [13].

Inkluderede patienter opfyldte følgende kriterier: Alder ≥ 18 år; diagnosticeret med kronisk plaque psoriasis; kandidat til systemisk behandling eller lysbehandling; psoriasis i mindst seks mdr. forud for studiestart; BSA ≥ 10 , PASI ≥ 12 samt sPGA score ≥ 3 ved baseline. Kvindelige patienter skulle bruge prævention.

Eksklusionskriterierne inkluderede: Andre former for psoriasis, anden inflammatorisk sygdom og tidligere behandling med risankizumab eller ustekinumab. For UltIMMa-2 gjaldt desuden, at patienterne ikke måtte have kendt infektion (f.eks. hiv, tuberkulose eller hepatitis); tidligere, kendte eller mistænkte maligne sygdomme med undtagelse af behandlet basalcellekarcinom eller pladecellekarcinom i huden eller in situ karcinom i livmoderhalsen; allergi eller overfølsomhed overfor et systemisk biologisk lægemiddel; graviditet eller planlagt graviditet samt amning.

VOYAGE 1 og 2 (guselkumab) [14,15].

Inkluderede patienter opfyldte følgende kriterier: Alder ≥ 18 år; kandidat til systemisk behandling eller lysbehandling; moderat til svær plaque psoriasis i mindst seks mdr. forud for studiestart; IGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og BSA ≥ 10 ved screening og baselinebesøg. Eksklusionskriterier inkluderede: andre former for psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; anti-TNF-hæmmerbehandling de seneste 3 mdr.; anden biologisk behandling de seneste 6 mdr.; behandling med andre lægemidler med IL-12/23, IL-17 eller IL-23 target de seneste 6 mdr.; systemisk behandling eller lysbehandling de seneste 4 uger; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning, herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 måneder efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå.

Yderligere karakteristika for patienter i de fire inkluderede studier kan ses i tabel 4.

Fagudvalget bemærker, at de udvalgte publikationer alle er baserede på patientpopulationer, som består af både behandlingsnaive (ca. 60-80 %) og -erfarne (ca. 20-40 %) patienter. Ansøger har tilkendegivet, at der ikke foreligger publicerede data for populationer, som enten er behandlingsnaive eller -erfarne, og der er ikke publiceret subgruppeanalyser ift. behandlingserfaring. Derimod er de publicerede kliniske studier baseret på patientpopulationer, som består af både behandlingsnaive og -erfarne patienter. Det er derfor ikke muligt at besvare de kliniske spørgsmål ud fra tilgængelige data, og ansøger har derfor udarbejdet én analyse for den samlede patientpopulation. Fagudvalget er enige i at foretage analysen på den samlede population. Dog bemærker fagudvalget, at det ikke med sikkerhed kan anslås, hvorvidt – og i så fald i hvor stor grad – forskellen i studiepopulationerne har betydning for effekten og dermed vurderingen af risankizumab. I fald forskellen i andelen af behandlingserfarne patienter imellem studierne er af klinisk betydning, vil dette i vurderingen givetvis være til ulempe for risankizumab. Dette skyldes, at UltIMMa-studierne har inkluderet en større andel af behandlingserfarne patienter end VOYAGE-studierne, og at det ud fra fagudvalgets kliniske erfaring kan være sværere at opnå tilfredsstillende behandlingseffekt hos disse patienter.

Fagudvalget bemærker dog, at selvom det stadig vil være relevant at se på særskilte data for behandlingsnaive og -erfarne patienter, så er den indsendte analyse overførbar til begge populationer, da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger evidens for, at lægemidlernes effekt eller bivirkningsfrekvens adskiller sig imellem behandlingsnaive og -erfarne patienter. Kategoriseringen og vurderingen af merværdien af risankizumab for de to kliniske spørgsmål vil derfor blive baseret på den samme analyse.

Tabel 4: Baselinepatientkarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål

Patientkarakteristika ved baseline	UltIMMa-1 [13]			UltIMMa-2 [13]			VOYAGE 1 [14]		VOYAGE 2 [15]	
	RZB	UST	PBO	RZB	UST	PBO	GUS	PBO	GUS	PBO
Antal patienter	304	100	102	294	99	98	329	174	496	248
Alder, år (middelværdi ± SD)	48,3 ± 13,4	46,5 ± 13,4	49,3 ± 13,6	46,2 ± 13,7	48,6 ± 14,8	46,3 ± 13,3	43,9 ± 12,7	44,9 ± 12,9	43,7 ± 12,2	43,3 ± 12,4
Etnicitet, % hvide	66	74	71	87	92	89	79,6	83,3	82,3	83,1
Køn, % mænd	70	70	77	69	67	68	72,6	68,4	70,4	69,8
Vægt, kg (middelværdi ± SD)	87,8 ± 22,9	88,9 ± 22,9	88,8 ± 20,2	92,2 ± 21,7	91,9 ± 21,4	92,2 ± 20,0	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
BMI, kg/m ² (middelværdi ± SD)	29,9 ± 6,9	29,8 ± 6,9	29,5 ± 6,4	31,1 ± 7,1	30,9 ± 6,8	31,0 ± 5,8	29,7 ± 6,2	28,9 ± 6,9	29,6 ± 6,5	29,6 ± 6,6
Sygdomsvarighed, år (middelværdi ± SD)	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	17,9 ± 12,3	17,6 ± 12,4	17,9 ± 12,0	17,9 ± 11,9
BSA, % (middelværdi ± SD)	26,2 ± 15,4	25,2 ± 14,7	27,9 ± 17,2	26,2 ± 15,9	20,9 ± 12,1	23,9 ± 15,7	28,3 ± 17,1	25,8 ± 15,9	28,5 ± 16,4	28,0 ± 16,5
PASI-score (middelværdi ± SD)	20,6 ± 7,7	20,1 ± 6,8	20,5 ± 6,7	20,5 ± 7,8	18,2 ± 5,9	18,9 ± 7,3	22,1 ± 9,5	20,4 ± 8,7	21,9 ± 8,8	21,5 ± 8,0
DLQI-score (middelværdi ± SD)	13,0 ± 7,0	13,6 ± 7,3	12,3 ± 6,2	13,5 ± 7,4	11,7 ± 6,6	12,9 ± 6,7	14,0 ± 7,5	13,3 ± 7,1	14,7 ± 6,9	15,1 ± 7,2
Andel med psoriasisartrit, %	28§	23§	35§	25§	27§	33§	19,5	17,2	17,9	18,5
Andel i tidl. fototerapi, %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	57,3	49,4	59,1	55,2
Andel i tidl. systemisk behandling, %	70□			67□			63,8	52,9	66,7	60,1
Andel i tidl. biologisk behandling (1 eller flere), %	34	30	39	40	43	43	21,6	19,5	20,4	21,8

§Diagnosticeret eller formodet.

□Procentsatsen er opgjort på tværs af alle tre studiearme.

GUS: guselkumab; PBO: placebo; RZB: risankizumab; UST: ustekinumab.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Som præspecificeret i protokollen, ønsker fagudvalget at vurdere merværdien af risankizumab ved 12-16 uger, da lægemidlers effekt i klinisk praksis typisk vurderes efter 12-16 uger. Hvis patienten ikke har oplevet effekt efter 12-16 ugers behandling, vil et behandlingsskift blive overvejet, og det er derfor vigtigt, at lægemidlets effekt vurderes på denne tidshorisont. Da psoriasis er en kronisk sygdom, ønsker fagudvalget desuden at vurdere merværdien af risankizumab med så lang opfølgningstid som muligt, idet effekt frem til 12-16. behandlingsuge ikke er indikation for fortsat effekt. Derfor er der i denne vurdering medtaget data for alle effektmål ved 12-16 uger samt ved så lang opfølgningstid som muligt.

I UltIMMa-studierne blev PASI75 vurderet ved uge 12 og 52, mens PASI90, DLQI og behandlingsophør blev registreret ved uge 16 og 52. Endelig blev SAEs registreret i intervallerne uge 0-16 og uge 16-52. Værdien for risankizumab sammenlignet med ustekinumab er ved alle tidshorisonter baseret på direkte komparative analyser.

I VOYAGE-studierne blev PASI75, PASI90 og DLQI registreret ved uge 16 og 48. Fagudvalget vurderer, at forskellen på 4 uger mellem vurderingen af risankizumab og guselkumab ikke er af klinisk betydning. I VOYAGE-studierne blev SAEs registreret i intervallerne uge 0-16 og 0-48. Langtidsvurderingen af SAEs for risankizumab er dermed baseret på 12 uger mindre end for guselkumab. Fagudvalget vurderer, at der muligvis vil være registreret flere alvorlige uønskede hændelser i VOYAGE-studierne, grundet den længere opfølgningstid. Vurderingen af værdien for risankizumab sammenlignet med guselkumab ved uge 12/16 er baseret på indirekte komparative analyser med placebo som fælles komparator, mens vurderingen ved uge 48/52 er baseret på en naiv sammenligning, da der ved denne tidshorisont ikke foreligger publicerede studier med en fælles komparator.

Risankizumab sammenlignet med ustekinumab

PASI75 (kritisk)

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad. PASI75 er reduktion i PASI-værdi med 75 % i forhold til baseline.

Vurdering af merværdi vedr. PASI75

Vurdering ved uge 12

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa 1 og 2 viste en relativ forskel på 1,26 [1,14; 1,38], og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **moderat merværdi** vedr. PASI75 ved uge 12.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI75 efter 12 uger, er på 18,2 procentpoint [9,8; 26,5]. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. PASI75 ved uge 12.

Vurdering ved uge 52

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,25 [1,14; 1,36], og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **moderat merværdi** vedr. PASI75 ved uge 52.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI75 efter 12 uger, er på 18,3 procentpoint [10,3; 26,4]. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. PASI75 ved uge 52.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at risankizumab har en **moderat merværdi** vedr. PASI75 sammenlignet med ustekinumab (høj evidenskvalitet).

PASI90 (vigtig)

PASI90 er reduktion i PASI-værdi med 90 %. Det ideelle langsigtede behandlingsmål for patienter med psoriasis er en fuldstændig eller næsten fuldstændig afglatning af huden, hvorfor det er relevant også at lægge data for PASI90 til grund for vurdering af klinisk effekt.

Vurdering af merværdi vedr. PASI90

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,68 [1,43; 1,97], og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. PASI90 sammenlignet med ustekinumab.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI90 efter 16 uger, er på 30,4 procentpoint [19,2; 43,4]. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. PASI90 ved uge 16.

Vurdering ved uge 52

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,72 [1,48; 2,00], og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. PASI90.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI90 efter 52 uger, er på 34,0 procentpoint [22,7; 47,2] til fordel for risankizumab. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. PASI90 ved uge 52.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at risankizumab har en **stor merværdi** vedr. PASI90 sammenlignet med ustekinumab (høj evidenskvalitet).

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

For både risankizumab, ustekinumab og guselkumab blev livskvalitet målt ved DLQI-spørgeskemaet. Fagudvalget havde i protokollen defineret den mindste klinisk relevante forskel som 15 procentpoint forskel i respons på andelen af patienter, som opnåede en DLQI-score på 0-1.

Vurdering af merværdi vedr. livskvalitet målt ved DLQI

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,48 [1,26; 1,75], og baseret på denne effektforskel har risankizumab foreløbigt en **moderat merværdi** vedr. livskvalitet ved uge 16.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 efter 16 uger, er på 21,5 procentpoint [11,6; 33,5]. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. livskvalitet ved uge 16.

Vurdering ved uge 52

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,60 [1,36; 1,87], og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 efter 52 uger, er på 27,4 procentpoint [16,5; 39,8] til fordel for risankizumab. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. livskvalitet ved uge 52.

Fagudvalget vægter langtidsdata for livskvalitet højere end korttidsdata, da det kan vare længe, før patienten har tiltro til behandlingens varige effekt. På aggregere niveau vurderer fagudvalget derfor, at risankizumab har en **stor merværdi** vedr. livskvalitet sammenlignet med ustekinumab (høj evidenskvalitet).

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)

SAEs omfatter enhver alvorlig uønsket hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet.

Vurdering af merværdi vedr. SAEs

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 0,39 [0,18; 0,86] til fordel for risankizumab, og baseret på den relative effektforskel har risankizumab foreløbigt en **moderat værdi** vedr. SAEs ved uge 16.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der har rapporteret SAEs ved 16 uger, er på -3,4 procentpoint [-4,5; -0,8] til fordel for risankizumab. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger dermed under den

justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. SAEs ved uge 16.

Vurdering ved uge 16-52

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 1,19 [0,55; 2,56] til fordel for ustekinumab, men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. SAEs ved uge 16-52 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der har rapporteret SAEs mellem uge 16 og 52, er på 0,8 procentpoint [-1,8; 6,3]. Pga. det brede konfidensinterval ved denne tidshorisont kan værdien af risankizumab vedr. SAEs ved uge 16-52 derfor foreløbigt **ikke kategoriseres** baseret på den absolutte effektforskel.

I UltIMMa-studierne blev der registreret to større uønskede kardiovaskulære hændelser, herunder et dødsfald, blandt patienter i behandling med risankizumab. Begge patienter havde dog flere kardiovaskulære risikofaktorer (herunder overvægt, forhøjet blodtryk og rygning), og hændelserne blev ikke vurderet relateret til behandlingen [13].

Fagudvalget finder, at der ikke er grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af ovenstående registreringer, og bemærker, at der i EPAR'en for risankizumab er angivet, at bivirkningsprofilen for risankizumab er sammenlignelig med bivirkningsprofilen for ustekinumab. Desuden ses der ingen tydelig sammenhæng mellem brug af risankizumab og specifikke uønskede hændelser (*adverse effects*, AEs), SAEs eller infektioner frem til 52 uger [16].

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget derfor, at risankizumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. SAEs sammenlignet med ustekinumab (moderat evidens kvalitet).

Behandlingsophør (vigtig)

Behandlingsophør reflekterer, hvor mange patienter som afbryder behandlingen i de kliniske studier uanset årsag, herunder bivirkninger og manglende effekt. Effektmålet er medtaget som indikator for behandlingskvalitet og tolerancen ved langtidsbehandling.

Vurdering af merværdi vedr. behandlingsophør: risankizumab sammenlignet med ustekinumab

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 0,58 [0,17; 1,97] til fordel for risankizumab, men pga. det brede konfidensinterval kan merværdien for risankizumab vedr. behandlingsophør foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der har behandlingsophør ved uge 16, er på -0,8 procentpoint [-1,7; 1,9] til fordel for risankizumab. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab derfor foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. behandlingsophør ved uge 16.

Vurdering ved uge 52

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 viste en relativ forskel på 0,72 [0,38; 1,36] til fordel for risankizumab, men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. behandlingsophør foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der har behandlingsophør ved uge 52, er på -1,8 procentpoint [-4,1; 2,4] til fordel for risankizumab. Den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. behandlingsophør ved uge 52 sammenlignet med ustekinumab.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. behandlingsophør sammenlignet med ustekinumab (lav evidenskvalitet).

Risankizumab sammenlignet med guselkumab

Vurdering af merværdi vedr. PASI75

Vurdering ved uge 12/16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 samt VOYAGE 1 og 2 viste en relativ forskel på 0,79 [0,45; 1,38], og pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. PASI75 ved uge 12/16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI75 efter 12/16 uger, er på -18,8 procentpoint [-48,6; 33,4], og baseret på den absolutte effektforskel kan værdien af risankizumab vedr. PASI75 ved uge 12/16 derfor foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Vurdering ved uge 48/52

Da der for PASI75 ved denne tidshorisont kun foreligger absolutte estimater uden konfidensintervaller, kan værdien af risankizumab vedr. PASI75 sammenlignet med guselkumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. PASI75 sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

Vurdering af merværdi vedr. PASI90

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 samt VOYAGE 1 og 2 viste en relativ forskel på 0,79 [0,45; 1,38], og pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. PASI90 ved uge 16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår PASI90 efter 16 uger er på -15,4 procentpoint [-49,0; 71,0], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. PASI90 ved uge 16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Vurdering ved uge 48/52

Da der for PASI90 ved denne tidshorisont kun foreligger absolutte estimater uden konfidensintervaller, kan værdien af risankizumab vedr. PASI90 sammenlignet med guselkumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. PASI90 sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

Vurdering af merværdi vedr. livskvalitet målt ved DLQI

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 samt VOYAGE 1 og 2 viste en relativ forskel på 0,74 [0,35; 1,57], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. livskvalitet ved uge 16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1 efter 16 uger, er på -13,4 procentpoint [-34,0; 30,0], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. livskvalitet ved uge 16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Vurdering ved uge 48/52

Da der for DLQI 0-1 ved denne tidshorisont kun foreligger absolutte estimater uden konfidensintervaller, kan værdien af risankizumab vedr. livskvalitet sammenlignet med guselkumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. livskvalitet sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

Vurdering af merværdi vedr. SAEs

Vurdering ved uge 0-16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 samt VOYAGE 1 og 2 viste en relativ forskel på 0,80 [0,19; 3,38], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. SAEs foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der oplever SAEs ved uge 16, er på -0,4 procentpoint [-1,6; 4,6], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. livskvalitet ved uge 16 foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Vurdering ved uge 16-52/0-48

Da der for SAEs ved denne tidshorisont kun foreligger absolutte estimater uden konfidensintervaller, kan værdien af risankizumab vedr. SAEs ved uge 48/52 foreløbigt **ikke kategoriseres** sammenlignet med guselkumab.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. SAEs sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at den længere opfølgningstid i VOYAGE-studierne muligvis vil betyde flere registrerede alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer dog, at dette ikke vil påvirke

kategoriseringen af værdien af risankizumab for dette effektmål, da kategoriseringen er baseret på en naiv sammenligning.

Af væsentlige SAEs, som er registreret i det samlede registreringsdatasæt for patienter i behandling med risankizumab, kan nævnes infektioner, cardiac events samt neoplasmer, og i alt er der registreret behandlingsrelaterede SAEs for 1 % af patienter i behandling med risankizumab. Der ses ingen tydelig sammenhæng mellem brug af risankizumab og specifikke uønskede hændelser (AEs), SAEs eller infektioner frem til 52 uger [16]. Dog er der registreret 3 tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade, og selvom patienterne i disse tilfælde enten led af leversygdom eller modtog anden medicinering, er hepatotoxicitet inkluderet som en potentiel risikofaktor i Risk Management Plan for risankizumab. Der er i alt registreret 10 dødsfald (2 hjertesvigt, 1 hjertestop, 1 overdosis, 1 kræfttilfælde, 1 pancreatitis, 1 epileptisk anfald, samt 3 dødsfald med ukendt årsag) blandt patienter i behandling med risankizumab [16].

Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser, som er registreret for guselkumab, er 2 alvorlige infektioner, 2 tilfælde af kræft (bryst- og prostata-), 2 tilfælde af nonmelanom hudkræft og 1 tilfælde af 'major adverse cardiac events' [17]. Der er registreret 6 dødsfald blandt patienter i behandling med guselkumab, men ingen af disse er vurderet relateret til behandlingen [17].

Fagudvalget finder, at der ikke er grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af ovenstående registreringer. Baseret på informationerne angivet i lægemidlernes EPAR sammenholdt med det faktum, at både risankizumab og guselkumab hæmmer IL-23, vurderer fagudvalget, at der ikke umiddelbart er forskel mellem risankizumab og guselkumab, hvad angår SAEs.

Vurdering af merværdi vedr. behandlingsophør

Vurdering ved uge 16

Ansøgers metaanalyse af resultaterne fra UltIMMa-1 og -2 samt VOYAGE 1 og 2 viste en relativ forskel på 0,50 [0,16; 1,56], men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af risankizumab vedr. behandlingsophør foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der har registreret behandlingsophør ved uge 16, er på -1,5 procentpoint [-2,5; 1,7]. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %, og baseret på den absolutte effektforskel har risankizumab derfor foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. behandlingsophør ved uge 16.

Vurdering ved uge 48/52

Da der for behandlingsophør ved denne tidshorisont kun foreligger absolutte estimater uden konfidensintervaller, kan værdien af risankizumab vedr. behandlingsophør ved uge 48/52 foreløbigt **ikke kategoriseres** sammenlignet med guselkumab.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af risankizumab **ikke kan kategoriseres** vedr. behandlingsophør sammenlignet med guselkumab (meget lav evidenskvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet af risankizumab sammenlignet med ustekinumab til voksne behandlingsnaive og -erfarne patienter med moderat til svær plaque psoriasis er samlet set vurderet som værende **moderat**.

Evidensens kvalitet af risankizumab sammenlignet med guselkumab til voksne behandlingsnaive og -erfarne patienter med moderat til svær plaque psoriasis er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Evidensens kvalitet ved uge 12/16 er vurderet som værende lav. Evidensens kvalitet er ikke vurderet for den naive indirekte sammenligning af risankizumab og guselkumab ved 48/52 ugers opfølgningstid, da datagrundlaget ikke tillader en sammenligning (ingen evidens). Samlet vurderes evidensens kvalitet derfor som værende meget lav, da fagudvalget overordnet har vægtet kort og lang opfølgningstid lige højt i vurderingen af værdien af risankizumab sammenlignet med guselkumab.

Der er udarbejdet evidensprofiler for hver af de to sammenligninger (risankizumab sammenlignet med hhv. ustekinumab og guselkumab). Vurderingen af evidensens kvalitet er baseret på den samlede patientpopulation, da ansøger har angivet akkumulerede data for behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Fagudvalget vurderer, at selvom populationerne i studierne består af behandlingsnaive og -erfarne patienter og afviger fra populationerne specificeret i de kliniske spørgsmål, så forventes forskellen i studiepopulationerne ikke at være af klinisk betydning. Resultaterne på effektmålene forventes derimod at være sammenlignelige i de 2 populationer, og fagudvalget nedgraderer derfor ikke evidensens kvalitet for *'indirectness'*.

For den direkte sammenligning mellem risankizumab og ustekinumab er evidensens kvalitet vurderet på baggrund af studierne UltIMMa -1 og -2. For effektmålet alvorlige uønskede hændelser er der nedgraderet for *'imprecision'*, da konfidensintervallet er bredt og inkluderer både negativ og positiv merværdi. For effektmålet behandlingsophør er der nedgraderet for *'inconsistency'*, da der er uoverensstemmelse mellem resultaterne i de to studier (heterogenitet) og for *'imprecision'*, da konfidensintervallet er bredt og inkluderer både negativ og positiv merværdi.

Til sammenligningen mellem risankizumab og guselkumab er der for effektmål med 16 ugers opfølgningstid udarbejdet 2 GRADE-profiler, da der er foretaget en indirekte sammenligning med placebo som fælles komparator. Begge evidensprofiler giver anledning til moderat evidens. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af 1 GRADE-domæne *'imprecision'*, da konfidensintervallerne er brede og inkluderer både negativ og positiv værdi for effektmålet alvorlige uønskede hændelser. Dette gælder både i sammenligningen mellem risankizumab og placebo og i sammenligningen mellem guselkumab og placebo. Samlet set er evidensens kvalitet vurderet som værende lav, da der yderligere er foretaget én samlet nedgradering for *'indirectness'* grundet de indirekte sammenligninger.

Risiko for bias for studierne samt yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Konklusion for klinisk spørgsmål 1 og 2:

Sammenligning mellem risankizumab og ustekinumab:

I den samlede vurdering hæfter fagudvalget sig ved, at der ved begge tidshorisonter (uge 12/16 og 52) er fundet klinisk relevante forskelle mellem risankizumab og ustekinumab for det kritiske effektmål PASI75 og de vigtige effektmål PASI90 og livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at resultaterne samlet set tyder på, at en større andel af patienterne opnår tilfredsstillende effekt af risankizumab sammenlignet med ustekinumab.

For det kritiske effektmål SAEs og det vigtige effektmål behandlingsophør vurderer fagudvalget, at risankizumab og ustekinumab er sammenlignelige.

Det har ikke været muligt at foretage en særskilt vurdering af effekten af risankizumab hos behandlingsnaive og -erfarne patienter. Vurderingen af den kliniske merværdi for risankizumab er derfor baseret på en patientpopulation bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter. På baggrund af de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at konklusionen er retvisende for begge patientgrupper.

Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at risankizumab til voksne (≥ 18 år) behandlingsnaive og -erfarne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver en moderat merværdi sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Sammenligning mellem risankizumab og guselkumab:

Det er ikke muligt at kategorisere værdien af risankizumab i forhold til guselkumab på de definerede effektmål på grund af brede konfidensintervaller. Fagudvalget bemærker dog, at punkttestimaterne i den naive sammenligning ikke adskiller sig markant fra hinanden. Da begge lægemidler hæmmer IL-23 og har en sammenlignelig bivirkningsfrekvens, vurderer fagudvalget derfor, at risankizumab og guselkumab er klinisk ligeværdige behandlingsalternativer.

Vurderingen af den kliniske merværdi for risankizumab sammenlignet med guselkumab er baseret på en patientpopulation bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter, da det ikke har været muligt at foretage en særskilt vurdering i de to patientgrupper. På baggrund af de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at konklusionen er retvisende for begge patientgrupper.

10 Andre overvejelser

Ansøger har leveret oplysninger om de lægemiddelbehandlingsmæssige forhold, som specificeret i protokollen for risankizumab:

- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.

Samlet set vurderer fagudvalget, at oplysninger om disse forhold ikke påvirker kategoriseringen af værdien af risankizumab.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor:

Mulighed for behandlingspause

Ansøger henviser til det kliniske studie IMMhance, som er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med randomiseret behandlingspause og genbehandling. Patienter, som modtog risankizumabbehandling, og som opnåede respons ($sPGA \leq 2$) i uge 28, blev rerandomiseret til enten at fortsætte behandling med risankizumab eller skifte til placebo [16,18]. Ved behandlingssvigt ($sPGA \geq 3$) blev patienter i både placeboarmen og i risankizumabarmen skiftet til open-label risankizumabbehandling i uge 32. En vedvarende effekt af behandling blev målt som $sPGA 0/1$. Mediantiden for tab af respons, defineret som $sPGA \geq 3$, var for patienter, som skiftede til placebo, 288 dage/41 uger, hvilket var signifikant forskelligt fra patienter i vedvarende risankizumabbehandling, hvor mediantiden for tab af respons ikke blev opnået. Mediantiden for tab af PASI90 var 209 dage/29 uger.

40 patienter, som i uge 28 blev randomiseret til placebo og tabte respons ($sPGA \geq 3$), blev genbehandlet med mindst 1 dosis risankizumab. Ved uge 16 efter genbehandling genvandt 85 % (34/40) en $sPGA$ på 0/1 (clear eller almost clear) [16]. Desuden fremgår det af EPAR'en, at 65 % af patienterne opnåede PASI90 ved uge 16 efter genbehandling, hvilket er lavere sammenlignet med naive patienter, som modtog behandling med

risankizumab i begyndelsen af studiet [16]. I del 1 af IMMhance-studiet opnåede 73,2 % (298/407) af patienterne PASI90 ved uge 16. Til sammenligning opnåede hhv. 229/304 (75,3 %) og 220/294 (74,8 %) PASI90 efter 16 uger i UltIMMa-1 og UltIMMa-2-studierne.

Fagudvalget bemærker, at der for halvdelen af de patienter, som ophører behandling med risankizumab, er en vedvarende effekt af behandling efter 41 ugers seponering. Fagudvalget noterer, at der i studiet er en højere andel patienter, som censureres, før medianen er nået i placebogruppen sammenlignet med risankizumabgruppen. Dette kan medføre en grad af usikkerhed omkring effekten. For de patienter, som genstarter behandling, opnår 65 % PASI90 efter 16 uger, og 85 % opnår sPGA 0/1, hvilket indikerer, at der er mulighed for at genskabe den kliniske effekt. Dog er andelen af patienter, som opnår effekt ved genbehandling muligvis ikke lige så stor som ved førstegangsbehandling.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at oplysningerne vedr. behandlingspause påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Ansøger beskriver, at dosisregimet på 150 mg i uge 0, 4 og derefter hver 12 uge er valgt på baggrund af resultaterne fra Population Pharmacokinetic and Exposure-Response-analysen for risankizumab [16]. Analysen inkluderede data fra et fase 1- og et fase 2-studie [16,19,20], og det kliniske behandlingsregime blev understøttet af data fra fase 3-studierne, hvor et maksimalt responsplateau blev opnået på tværs af endepunkter og subgrupper ved det godkendte behandlingsregime. I alternative farmakodynamik- og farmakokinetikanalyser gav et behandlingsinterval på 0, 4 og derefter hver 8. uge kun minimal mere effekt end ved behandling ved hver efterfølgende 12. uge, mens der ved dosering hver efterfølgende 16. uge sås en forringelse i effekt [16]. Ansøger angiver desuden, at der ikke er udført studier, som undersøger dosisreduktion af forlængelse af intervaller med risankizumab.

Der er ikke angivet data for dosisreduktion, og fagudvalget finder, at ansøger ikke har svaret på dette spørgsmål.

Fagudvalget finder, at de nuværende oplysninger ikke giver anledning til at overveje alternative doseringsregimer og anbefaler at følge indikationen for risankizumab. Fagudvalget finder ikke anledning til, at oplysningerne vedr. dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.

Ansøger beskriver, at formålet med induktionsdosis er, at patienten hurtigt får det bedre ved tidligt at øge serumkoncentrationen. Ansøger angiver, at der er en hurtig stigning i effekt ved at give induktionsdoser ved uge 4. I vurderingen af forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis har fagudvalget valgt at vurdere data i UltIMMa-studierne efter 12 uger. Patienterne, der blev randomiseret til at modtage behandling med risankizumab, fik induktionsdoser ved uge 0, 4 og derefter vedligeholdelsesdoser hver 12. uge. I placebogruppen overgik patienterne efter uge 16 til behandling med vedligeholdelsesdoser med risankizumab hver 12. uge og modtog dermed ikke induktionsdoser. Andelen af patienter, som opnår PASI90 12 uger efter første dosis af risankizumab, kan ses i tabel 5.

Tabel 5: Andel patienter, som opnår PASI90 12 uger efter første dosis af risankizumab

Studie	Tidspunkt for behandling med risankizumab	PASI90	
		UltIMMa-1	UltIMMa-2
Risankizumab, %	Uge 0 og 4	68	62
Placebo -> risankizumab, %	Uge 0	52	67

Fagudvalget finder, at datagrundlaget er sparsomt, og der ikke er tilstrækkelige langtidsdata. Dog ser der overordnet ikke ud til at være en forskel på de patienter, som modtager initialdosis ift. de patienter, som kun modtager vedligeholdelsesdosis. Fagudvalget finder, at yderligere data er nødvendige, før denne problemstilling kan vurderes fyldestgørende.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at de tilgængelige oplysninger vedr. initialdosis og vedligeholdelsesdosis påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

- Moderat merværdi sammenlignet med ustekinumab til behandlingsnaive og -erfarne patienter. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af risankizumab sammenlignet med guselkumab ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at risankizumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end guselkumab.

Fagudvalget finder desuden ikke, at forhold angående muligheden for behandlingspause, dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse eller forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis påvirker kategoriseringen af merværdien for risankizumab.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at risankizumab til voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, giver en moderat merværdi sammenlignet med ustekinumab til behandlingsnaive og -erfarne patienter. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af risankizumab sammenlignet med guselkumab ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer dog, at risankizumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end guselkumab.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS-vejledningen fra 2016 har ligestillet adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelige

bivirkningsprofiler. Lægemedlerne brodalumab, guselkumab, certolizumab pegol og tildrakizumab er siden anbefalet af Medicinrådet og anses for at være klinisk ligestillede alternativer til de 1. linjebehandlinger, der er vurderet af RADS.

Da RADS-vejledningen fra 2016 ikke længere er gældende, anses risankizumab også som et klinisk ligestillet alternativ til de øvrige ligestillede 1. linjebehandlinger. Denne ligestilling er gældende, indtil Medicinrådets nuværende arbejde med at udarbejde en revideret behandlingsvejledning er afsluttet.

14 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. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019.
5. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
6. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10480/anbefaling-af-certolizumab-pegol-til-psoriasis-vers-10.pdf>
8. 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>
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende tildrakizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/11146/medicinraadets-anbefaling-vedr-tildrakizumab-som-mulig-standardbehandling-til-psoriasis-vers-10.pdf>
10. 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>
11. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://dermbio.dk/year_report_2017
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997 [citeret 17. januar 2018];50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
13. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England) [internet]. 2018;392(10148):650–61. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097359>

14. 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.
15. 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.
16. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR): Risankizumab (Skyrizi). 2019.
17. European Medicines Agency. European Assessment Report (EPAR) Tremfya guselkumab. November 30, 2017. London: European Medicines Agency; 2017.
18. Clinicaltrials.gov. BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment [internet]. [citeret 29. august 2019]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02672852?term=immhance&rank=1%0D>
19. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [internet]. 2015;136(1):116-124.e7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.018>
20. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Eng j Med.* 2017;Apr 20;376:1551–60.

15 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.

Formand	Indstillet af
Diljit Kaur Knudsen Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Deltager ikke	Region Nordjylland
Trine Høgsberg Afdelingslæge	Region Midtjylland
Sumangali Chandra Prasad Speciallæge	Region Syddanmark
Under udpegning	Region Sjælland
Lone Skov Klinisk Professor, overlæge	Region Hovedstaden
Maija Bruun Haastrup Afdelingslæge	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. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	25. oktober 2019	Indikationen i afsnittet "Anvendelse af det nye lægemiddel" er rettet fra "Risankizumab er ikke indiceret til patienter med psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati)" til "Risankizumab er ikke indiceret til patienter med psoriasis med ledgener (psoriasisartropati)"
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

UltIMMa 1 og 2

Risiko for bias for UltIMMa1 og 2 ([NCT02684370](#); [NCT02672852](#)) [13]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 3:1:1 ratio to receive risankizumab, placebo followed by risankizumab or ustekinumab. Randomization was stratified by weight and previous exposure to TNF inhibitor.
Allocation concealment	Low	Interactive response technology was used for randomization and allocation.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	To maintain the blinding, a double-dummy strategy was used, wherein matching placebos were identical in appearance to either risankizumab or ustekinumab.
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.
Serious adverse events, Discontinuation	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analysis was done in the intention-to-treat population (all randomized patients). Safety analyses included all patients who received ≥ 1 dose of study drug. Missing efficacy data for categorical variables were handled with non-responder imputation and for continuous variables with last observation carried forward.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov .
Other bias	Low	No other concerns regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

VOYAGE 1

 Risiko for bias for studie: VOYAGE 1 ([NCT02207231](#)) [14].

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. 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](#) [15].

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	<p>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 (≥ 1 dose of guselkumab).</p> <p>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> <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.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af risankizumab

Kliniske spørgsmål:

- 1) Hvad er værdien af risankizumab til voksne behandlingsnaive patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*
- 2) Hvad er værdien af risankizumab til voksne behandlingserfarne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?*

Question: [risankizumab] compared to [ustekinumab] for [psoriasis]

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[risankizumab]	[ustekinumab]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI 75 (follow up: 12 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	525/598 (87.8%)	139/199 (69.8%)	RR 1.26 (1.14 to 1.38)	182 more per 1.000 (from 98 more to 265 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	--------------	----------

PASI 90 (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	449/598 (75.1%)	89/199 (44.7%)	RR 1.68 (1.43 to 1.97)	304 more per 1.000 (from 192 more to 434 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

DLQI (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	396/598 (66.2%)	89/199 (44.7%)	RR 1.48 (1.26 to 1.75)	215 more per 1.000 (from 116 more to 335 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	13/598 (2.2%)	11/199 (5.5%)	RR 0.39 (0.18 to 0.86)	34 fewer per 1.000 (from 45 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	--------------	----------

Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	7/598 (1.2%)	4/199 (2.0%)	RR 0.58 (0.17 to 1.97)	8 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 19 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

PASI 75 (follow up: 52 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	548/598 (91.6%)	146/199 (73.4%)	RR 1.25 (1.14 to 1.36)	183 more per 1.000 (from 103 more to 264 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

PASI 90 (follow up: 52 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	486/598 (81.3%)	94/199 (47.2%)	RR 1.72 (1.48 to 2.00)	340 more per 1.000 (from 227 more to 472 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

DLQI (follow up: 52 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	437/598 (73.1%)	91/199 (45.7%)	RR 1.60 (1.36 to 1.87)	274 more per 1.000 (from 165 more to 398 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

Alvorlige uønskede hændelser (follow up: 52 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	29/598 (4.8%)	8/199 (4.0%)	RR 1.19 (0.55 to 2.56)	8 more per 1.000 (from 18 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Behandlingsophør (follow up: 52 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	28/598 (4.7%)	13/199 (6.5%)	RR 0.72 (0.38 to 1.36)	18 fewer per 1.000 (from 41 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- Inkonsistens i retningen af resultaterne i UltIMMA-1 (til fordel for ustekinumab) og UltIMMA-2 (til fordel for risankizumab). Heterogeniteten kan ikke forklares.
- Konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ merværdi.

Question: [risankizumab] compared to [placebo] for [psoriasis]

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[risankizumab]	[placebo]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI 75 (follow up: 12 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	525/598 (87.8%)	18/200 (9.0%)	RR 9.76 (6.27 to 15.17)	788 more per 1.000 (from 474 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	---------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

PASI 90 (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	449/598 (75.1%)	7/200 (3.5%)	RR 21.46 (10.35 to 44.50)	716 more per 1.000 (from 327 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	--------------	-------------------------------------	--	--------------	-----------

DLQI (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	396/598 (66.2%)	12/200 (6.0%)	RR 11.04 (6.36 to 19.17)	602 more per 1.000 (from 322 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	---------------	------------------------------------	--	--------------	-----------

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13/598 (2.2%)	4/200 (2.0%)	RR 1.09 (0.36 to 3.30)	2 more per 1.000 (from 13 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	7/598 (1.2%)	8/200 (4.0%)	RR 0.29 (0.11 to 0.80)	28 fewer per 1.000 (from 36 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	--------------	-----------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations: a. Konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ værdi.

Question: [guselkumab] compared to [placebo] for [psoriasis]

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[guselkumab]	[placebo]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PASI 75 (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	728/825 (88.2%)	30/422 (7.1%)	RR 12.40 (8.78 to 17.52)	810 more per 1.000 (from 553 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	---------------	------------------------------------	--	--------------	----------

PASI 90 (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	588/825 (71.3%)	11/422 (2.6%)	RR 27.38 (15.25 to 49.14)	688 more per 1.000 (from 371 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	---------------	-------------------------------------	--	--------------	-----------

DLQI (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	434/825 (52.6%)	15/422 (3.6%)	RR 14.82 (8.98 to 24.47)	491 more per 1.000 (from 284 more to 834 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	---------------	------------------------------------	--	--------------	-----------

Alvorlige uønskede hændelser (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	16/825 (1.9%)	6/422 (1.4%)	RR 1.37 (0.54 to 3.48)	5 more per 1.000 (from 7 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	25/825 (3.0%)	22/422 (5.2%)	RR 0.58 (0.33 to 1.01)	22 fewer per 1.000 (from 35 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------	-----------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations:

- a. Konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ værdi.