

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

Handelsnavn	Tremfya
Generisk navn	Guselkumab
Firma	Janssen-Cilag A/S
ATC-kode	L04AC
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof rettet mod interleukin (IL)-23
Administration/dosis	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato	15. marts 2018
Offentliggørelsesdato	15. marts 2018
Dokumentnummer	16356
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se s. 6

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

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

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** guselkumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Anbefalingen er baseret på et rimeligt forhold mellem meromkostninger og klinisk merværdi sammenlignet med adalimumab. Meromkostningerne forbundet ved at behandle med guselkumab er begrænsede sammenlignet med at behandle med adalimumab.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger: Hvad er den kliniske merværdi af guselkumab til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom. I Danmark får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af deres levetid, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige (ca. 80 %). Det forventede antal patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, er på landsplan ca. 100 nye patienter per år. Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år skal skifte til et andet lægemiddel.

Yderligere baggrundsinformation findes i "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis" (bilag 6).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om guselkumab fra Janssen-Cilag A/S den 24. oktober 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 1. december 2017.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af guselkumab på 15 uger opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet er **moderat**.

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af guselkumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

Selvom der er konstateret en vigtig klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

4 Høring

Janssen-Cilag A/S har den 5. februar 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af guselkumab og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 1.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med guselkumab er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab, og at der derved er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og meromkostninger. Amgros vurderer, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder er på 19.930 DKK angivet i AIP sammenlignet med behandling med adalimumab.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indhentede pris for guselkumab samt gældende aftalepris på adalimumab.

Amgros har indgået en aftalepris med Janssen-Cilag med rabat ift. listeprisen. Den indhentede aftalepris påvirker AIP-behandlingsomkostningerne i mindre grad.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som bilag 2 og 3.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

<i>Formand</i>	<i>Indstillet/udpeget af</i>
Lars Erik Bryld Klinisk lektor	LVS og Region Sjælland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Dermatologi ikke repræsenteret	Region Nordjylland
Lars Iversen Klinisk professor, overlæge	Region Midtjylland
Flemming Andersen Ledende overlæge, klinisk lektor	Region Syddanmark
Lone Skov Klinisk professor, overlæge	Region Hovedstaden
Maija Bruun Haastrup Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 Patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig), Susanne Thiesen Gren (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

1. Høringssvar fra ansøger
2. Amgros' beslutningsgrundlag
3. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
4. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis

Birkerød 05. februar 2018

Hørings svar for Tremfya® (guselkumab)

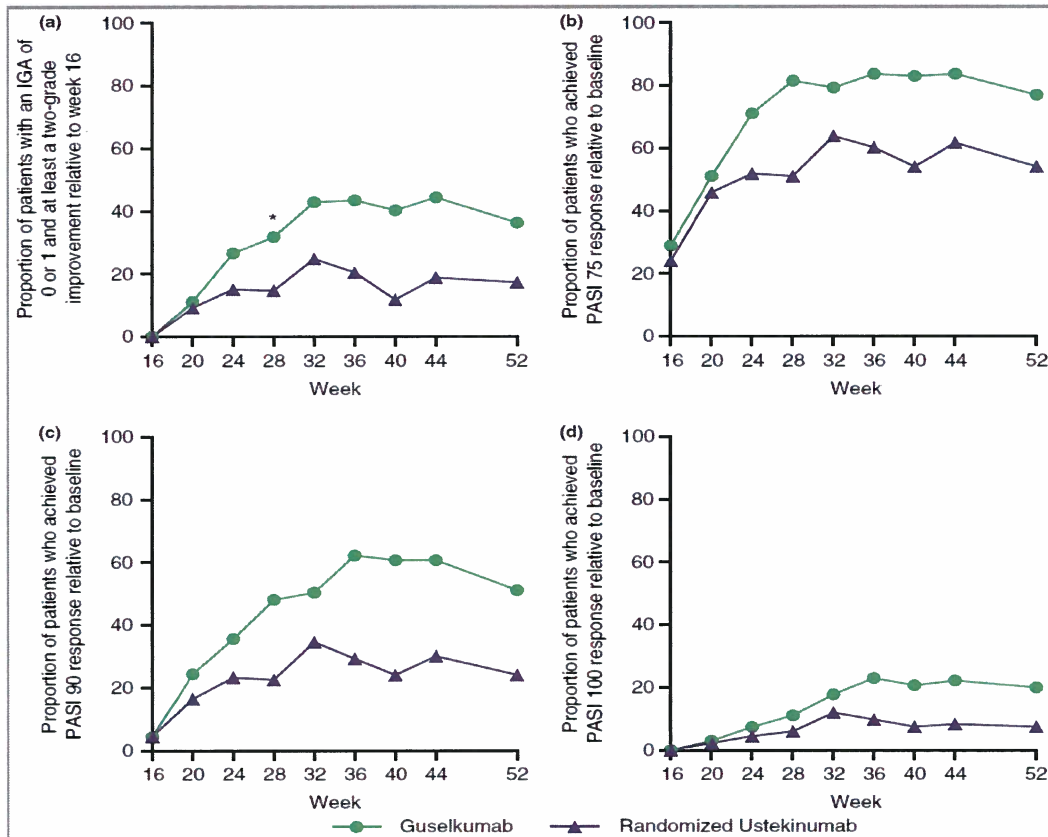
I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten for Tremfya® (guselkumab), vil Janssen gerne sige tak for et godt forløb, hvor sekretariatet har været yderst behjælpelige hele vejen igennem processen. Ud over det accepterer vi vurderingen af den kliniske merværdi for guselkumab, svarende til kategori 2 "vigtig klinisk merværdi".

Janssen har følgende bemærkninger til vurderingen af guselkumab i forhold til ustekinumab.

Vi anerkender, at Navigate studiet ikke besvarer det kliniske spørgsmål fremsat af Medicinrådet i protokollen af 17. november 2017; men mener, at det er vigtigt at tilføje, at der er en klinisk merværdi for de patienter, der efter 12 uger udviser en suboptimal effekt af Stelara, hvis de skiftes til guselkumab, sammenlignet med de, der randomiseres til ustekinumab behandling.

I Navigate studiet er der i uge 52 en større andel af de guselkumab-behandlede patienter, der opnår PASI90 (51,1% vs. 24,1%, $p < 0,001$ og PASI100 (20,0% vs. 7,5%; $p = 0,003$) sammenlignet med de, der var randomiseret til at forblive på ustekinumab. Janssen vil mene, at en forskel for PASI90 på 25,5%-point for patienter, der skifter til Tremfya, repræsenterer en klinisk merværdi.

Forfatterne til Navigate publikationen konkluderer, at et skifte til guselkumab er en effektiv strategi for patienter, der ikke opnår høj nok respons med ustekinumab, og at et sådant skifte ikke var forbundet med nogen yderlige sikkerhedsproblemer. Det giver således mening at skifte en patient, der responderer suboptimalt på anti IL12/23 behandling til en anti IL23 behandling.



Proportion of randomized patients who achieved an (a) Investigator's Global Assessment (IGA) of 0 or 1 and at least a two-grade improvement relative to week 16, (b) PASI 75 response relative to baseline, (c) PASI 90 response relative to baseline and (d) PASI 100 response relative to baseline from week 16 through week 52. PASI 75, \geq 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index; PASI 90, \geq 90% improvement in Psoriasis Area and Severity Index; PASI 100, 100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index. * $P < 0.001$. Ref: Langley RG et al. Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):114-123

Med venlig hilsen,
 Janssen-Cilag A/S

Karen Jytte Sommer
 Nordic Medical Advisor
 Immunology

Anders Troelsgaard Buchholt
 Nordic Market Access Manager
 Immunology

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Tremfya (guselkumab) til standardbehandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	15-03-2018
Firma	Janssen-Cilag
Lægemiddel	Tremfya (guselkumab)
Indikation	Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Tremfya anbefales som standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Behandling med Tremfya er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder på 19.930 DKK sammenlignet med behandling med adalimumab.

Amgros har indgået en aftale med Janssen-Cilag om indkøb af Tremfya med rabat ift. listepriisen. Ovenstående anbefalinger, bygger på den forhandlede aftalepris på Tremfya og eksisterende aftalepris på adalimumab.

Medicinrådet har vurderet Tremfya til vigtig klinisk merværdi sammenlignet med adalimumab (moderat evidenskvalitet). Behandling med Tremfya er forbundet med begrænsede meromkostningerne sammenlignet med behandling med adalimumab, hvorfor Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og meromkostninger. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Tremfya til standardbehandling for patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Kommentar	Anbefaling som standard-behandling
adalimumab	Vigtig klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Acceptabelt		Ja

Supplerende informationer

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Tremfya påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Tremfya er forbundet med begrænsede meromkostningerne sammenlignet med behandling med adalimumab.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient over en 1-årig tidshorisont, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Tremfya (guselkumab)	adalimumab	19.930 DKK

Da begge lægemidler administreres subkutant antager modellen at omkostninger forbundet med administration og opfølgning er identiske eller ubetydelige for de samlede meromkostninger. Modellen inddrager derfor kun forskellen på de direkte lægemiddelomkostninger.

Budgetkonsekvenser

Estimering af patienter der kan modtage behandling med Tremfya tager udgangspunkt i hvor mange patienter der årligt starter biologisk behandling (bionaive) og hvor mange der skifter behandling (bioerfarne). Dette tal er efter Medicinrådets protokol opgivet til ca. 200 patienter, fordelt som 100 bionaive patienter og 100 skifte patienter. Ansøger har valgt at basere antallet af patienter som kan modtage Tremfya ved at identificerer de patienter som modtager adalimumab. Disse patienter har ansøger identificeret gennem Dermibios sponsorrapport fra Q4 2016, som angiver at 54 patienter blev behandlet med adalimumab. Ansøger har antaget, at hhv. 30% år 1, 40% år 2 og 50% år 3 af den samlede population behandles med Tremfya, hvis Tremfya anbefales som standardbehandling, mens de resterende behandles med adalimumab

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling vil være ca. 0,32 millioner DKK i år 1, ca. 0,43 millioner DKK i år 2 og ca. 0,54 millioner DKK i år 3. Amgros vurderer, at budgetkonsekvensestimaterne og estimerede patientantal er rimelige.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en aftale på lægemidlet Tremfya (guselkumab).

TREMFYA (GUSELKUMAB)

MODERAT TIL SVÆR PLAQUE PSORIASIS HOS VOKSNE

AMGROS 05-02-2018

Opsummering

Baggrund

Tremfya er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Ca. 200 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Janssen-Cilag A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Tremfya sammenlignet med adalimumab til populationen:

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

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Tremfya sammenlignet med adalimumab over en tidshorisont på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- Tremfya er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder på 19.930 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling vil være ca. 0,32 millioner DKK i år 1, ca. 0,43 millioner DKK i år 2 og ca. 0,54 millioner DKK i år 3.

Konklusion

Behandling med Tremfya er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med adalimumab. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Tremfya. Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med en relativt lav grad af usikkerhed, da de samlede behandlingsomkostninger kun udgøres af lægemiddelomkostningerne.

Liste over forkortelser

PsA	Psoriasisartropati
IL-12/13/23	Interleukin 12/13/23
mAb	Monoklonalt antistof
AIP	Apotekets indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
<hr/>	
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis	6
1.3.1 Behandling med Tremfya	6
1.3.2 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
<hr/>	
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	9
<hr/>	
3 Resultater	10
3.1 Ansøgers analyse	10
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	10
3.2 Amgros' følsomhedsanalyse	10
3.2.1 Antagelser i Amgros' analyse	10
<hr/>	
4 Budgetkonsekvenser	11
4.1 Ansøgers estimer	11
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	11
4.1.2 Følsomhedsanalyser	11
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	12
<hr/>	
5 Diskussion	14
Referencer	15
Bilag	16
Bilag 1: Dosering	16

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Janssen-Cilag
Handelsnavn:	Tremfya
Generisk navn:	Guselkumab
Indikation:	Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
ATC-kode:	L04AC

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	04-12-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	04-12-2017
Endelig rapport færdig:	02-02-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	60 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

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

1 BAGGRUND

Tremfya er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Janssen-Cilag (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Tremfya og har den 04.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Tremfya som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Tremfya med behandling med adalimumab.

1.2 Patientpopulation

Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel(1).

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil(2).

1.3 Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis

1.3.1 Behandling med Tremfya

Indikation

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling(3).

Virkningsmekanisme

Tremfyas aktive indholdsstof guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet.

Dosering

Den anbefalede dosis af Tremfya er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge(3).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret behandling med adalimumab som komparator.

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning, hvor adalimumab er fundet ligestillet med ustekinumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandling(1).

TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.	adalimumab
Subpopulation: patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 target	adalimumab

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Tremfya til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati, sammenlignet med behandling med adalimumab for følgende populationer:

- Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.
- Subpopulation: patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 target.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på minimum 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Tremfya med behandling med adalimumab.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en simpel model, som antager at behandling med Tremfya og adalimumab har identiske eller ubetydelige forskelle i omkostninger forbundet med administration og opfølgning af patienter. Tremfya administreres færre gange per år, hvorfor dette må beskrives som en konservativ tilgang.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages at patienter behandles i fulde 12 måneder, både for Tremfya og adalimumab, hvorfor frafald ikke inkluderes i analysen. Ansøger har antaget, at da begge lægemidler administreres subkutant, antages omkostninger forbundet med administration og opfølgning er identiske eller ubetydelige for de samlede meromkostninger. Modellen inddrager derfor kun forskellen på de direkte lægemiddelomkostninger.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, og er nem at fortolke. De eneste udfald efter hver cyklus på 12 måneder er at fortsætte i behandling eller at seponere behandling.

Amgros vurderer, at det er rimeligt ikke at inkludere frafald i modellen, da forekomsten af dette varierer meget lidt mellem behandlingerne i den givne tidshorisont.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset hospitalsperspektiv som udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger. Tidshorisonten i analysen er 12 måneder.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen(1).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene er ens, uanset om patienterne behandles med Tremfya eller adalimumab. Der er ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning.

Omkostningerne inkluderet i modellen består derfor af lægemiddelomkostninger til behandling med hhv. Tremfya og adalimumab.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingslængden og antallet af patienter samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger ikke antager, at der forskel i frafald mellem de to behandlingsregimer i

modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris (AIP)	Enhedspris	Kilde
Tremfya	100 mg	1 stk.	DKK 18.854,95	DKK 18.854,95	Medicinpriser.dk*
Adalimumab	40 mg	2 stk.	DKK 8.149,39	DKK 4.074,70	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 23-01-2018.

Amgros' kommentar

Siden ansøger har indsendt analysen, er AIP prisen steget en smule fra den indsendte pris på 18.410,00 DKK til 18.854,95 DKK.

Amgros vil anvende den opdaterede AIP i stedet for den indsendte pris fra ansøger.

Dosering

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for både Tremfya og adalimumab, som specificeret i EMAs produktresumé og Medicinrådets protokol. Over 12 måneder behandles patienterne med hhv. 7 doser á 100 mg Tremfya eller 27,5 doser á 40 mg adalimumab (inkl. induktionsdosis på 80 mg). Detaljeret doseringsskema kan findes i bilag 1.

TABEL 3: DOSERING OVER 12 MÅNEDER

Navn	Styrke	Antal doser	Total antal mg
Tremfya	100 mg	7 stk.	700 mg
Adalimumab	40 mg	27,5 stk.	1100 mg

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Tremfya og adalimumab stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol.

Amgros accepterer den valgte dosering.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros mener, at der som udgangspunkt altid bør udarbejdes følsomhedsanalyser for de estimer, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt kan have betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelprisen på Tremfya og usikkerheden er derfor meget lille, hvorfor Amgros kan acceptere, at der ikke er udarbejdet følsomhedsanalyser i dette konkrete tilfælde.

Komparatoren adalimumab er, i RADS behandlingsvejledningen for psoriasis(2), ligestillet med ustekinumab, secukinumab og ixekizumab. Amgros har derfor udarbejdet følsomhedsanalyser overfor disse lægemidler.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers analyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen for Tremfya og adalimumab.
- Det antages, at der ingen forskel er i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning.
- Det antages, at subpopulationen med patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 target, også dækkes af hovedpopulationen (P1).

For analysen hvor Tremfya sammenlignes med adalimumab i population (P1) resulterer ansøgers analyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder på 19.930 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder. Lægemedelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 4: RESULTAT AF ANSØGERS ANALYSE FOR P1, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 12 MÅNEDER, DKK, AIP

	Tremfya	Adalimumab	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	131.985	112.054	19.931
Totale omkostninger	131.985	112.054	19.931

3.2 Amgros' følsomhedsanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros' analyse

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers analyse giver et acceptabelt estimat af omkostningerne for de sammenlignede lægemidler. Amgros mener dog, at det i tillæg til ansøgers analyse vil være relevant at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor ligestillede lægemidler fra RADS behandlingsvejledning inkluderes. Amgros har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse med de ligestillede lægemidler fra RADS behandlingsvejledningen. Analysen anvender samme antagelser som ansøgers analyse, og udelukkende inkluderer forskellen i lægemedielomkostninger.

Behandling med Tremfya resulterer, ved sammenligning med hhv. secukinumab, ustekinumab, brodalumab og ixekizumab, i gennemsnitlige meromkostninger per patient på hhv. 5.457, 9.650, -8.631 og -10.336 DKK over 12 måneder.

TABEL 5: MEROMKOSTNINGER VED BEHANDLING MED TREMFYA IFT. RADS LIGESTILLEDE LÆGEMIDLER, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 12 MÅNEDER, DKK, AIP

	Lægemedielomkostninger (AIP)	Meromkostninger (AIP)
Tremfya	131.985	-
Adalimumab	112.054	19.931
Secukinumab	126.528	5.457
Ustekinumab	122.335	9.650
Brodalumab	140.616	-8.631
Ixekizumab	142.321	-10.336

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Estimering af patienter der kan modtage behandling med Tremfya tager udgangspunkt i hvor mange patienter der årligt starter biologisk behandling (bionaive) og hvor mange der skifter behandling (bioerfarne). Dette tal er efter Medicinrådets protokol opgivet til ca. 200 patienter, fordelt som 100 bionaive patienter og 100 skifte patienter. Ansøger har valgt at basere antallet af patienter som kan modtage Tremfya ved at identificerer de patienter som modtager adalimumab. Disse patienter har ansøger identificeret gennem Dermibios sponsorrapport fra Q4 2016, som angiver at 54 patienter blev behandlet med adalimumab. Ansøger antager at subpopulationen med patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 targetet også dækkes af dette estimat.

Ansøger har antaget, at hhv. 30% år 1, 40% år 2 og 50% år 3 af den samlede population behandles med Tremfya, hvis Tremfya anbefales som standardbehandling, mens de resterende behandles med adalimumab. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Tremfya, hvis Tremfya ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med adalimumab.

Det estimerede antal patienter per år i den samlede population illustreres i tabel 6.

TABEL 6: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Tremfya	16	22	27	Tremfya	0	0	0
Adalimumab	38	32	27	Adalimumab	54	54	54
Total	54	54	54	Total	54	54	54

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år, og de økonomiske konsekvenser ved vedligeholdelsesbehandling. Ansøger har udarbejdet en analyse med hhv. et lavt antal patienter og et højt antal patienter, samt en analyse som inkluderer vedligeholdelsesbehandling, hvor antallet af patienter fra år 1 tages med over i år 2 osv.

I analysen for et lavt antal patienter antager ansøger, at der starter 20% færre nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 20% flere nye patienter per år.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

I analysen for vedligeholdelsesbehandling antager ansøger at alle patienter fortsætter på vedligeholdelsesbehandling efter år 1. Vedligeholdelsesdosis antages at være 6,5 doser for Tremfya og 26 doser for adalimumab, da induktion ikke inkluderes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i Dermbio rapporten fra 2016.

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 30, 40 og 50 % hhv. år 1, 2 og 3 af alle nye patienter vil modtage Tremfya, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros mener dog, at der er usikkerhed forbundet med disse estimater. Amgros vurderer derfor, at det er relevant, at ansøger udarbejder følsomhedsanalyser for denne parameter.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har udelukkende inkluderet lægemiddelomkostninger i budgetkonsekvensanalysen. Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

Ansøgers grundanalyse estimerer budgetkonsekvenserne til 0,32 mio. DKK år 1, 0,43 mio. DKK år 2 og 0,54 mio. DKK år 3 ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling sammenlignet med adalimumab.

TABEL 7: ANSØGERS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN MED OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling		
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3
Tremfya	2,14	2,85	3,56	Tremfya	0	0
Adalimumab	4,23	3,63	3,03	Adalimumab	6,05	6,05
Total	6,37	6,48	6,59	Total	6,05	6,05

TABEL 8: ANSØGERS ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED TREMFYA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	6,37	6,48	6,59
Anbefales ikke	6,05	6,05	6,05
Total	0,32	0,43	0,54

Ansøgers estimater for følsomhedsanalysen med nedre og øvre antal patienter er illustreret i Tabel 9. Analysen estimerer budgetkonsekvenserne for -20/+20% antal patienter år 3 til hhv. 0,32 mio. DKK og 0,75 mio. DKK.

TABEL 9: ANSØGERS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER +/- 20% ANTAL PATIENTER VED TREMFYA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP), MIO. DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
		År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenarior (Tremfya vs. adalimumab)		0,32	0,43	0,54
Nedre estimat for antal patienter	-20% nye patienter per år	0,11	0,21	0,32
Øvre estimat for antal patienter	+20% nye patienter per år	0,53	0,64	0,75

Ansøgers følsomhedsanalyse for vedligeholdelsesbehandling estimerer budgetkonsekvenserne til 0,32 mio. DKK år 1, 0,67 mio. DKK år 2 og 1,06 mio. DKK år 3 ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling sammenlignet med adalimumab.

Ansøgers følsomhedsanalyse for vedligeholdelsesbehandling er illustreret i Tabel 10 og 11.

TABEL 10: ANSØGERS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER VED VEDLIGEHOLDELSBEHANDLING FOR HELE POPULATIONEN MED OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

Anbefales som standardbehandling				Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Tremfya	2,14	4,78	8,11	Tremfya	0	0	0
Adalimumab	4,23	7,66	10,44	Adalimumab	6,05	11,77	17,49
Total	6,37	12,44	18,55	Total	6,05	11,77	17,49

TABEL 11: ANSØGERS ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED VEDLIGEHOLDELSBEHANDLING TREMFYA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	6,37	12,44	18,55
Anbefales ikke	6,05	11,77	17,49
Total	0,32	0,67	1,06

5 DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Nuværende og fremtidige rabatter på Tremfya, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Behandling med Tremfya er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med adalimumab. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Tremfya.

AmgroS vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med en relativt lav grad af usikkerhed, da de samlede behandlingsomkostninger kun udgøres af lægemiddelomkostningerne.

Overordnet set vurderer AmgroS, at Janssen-Cilag har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient i behandling med Tremfya sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger per patient i behandling med adalimumab. Analysen gør det muligt at estimere de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af Tremfya som standardbehandling.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2 . generations immunmodulerende behandling [Internet]. 2017. p. 1–13. Available from: medicinraadet.dk/media/6129/protokol-10-guselkumab-psoriasis-final.pdf
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis [Internet]. 2016. Available from: http://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016_s.pdf
3. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Tremfya [Internet]. 2017. p. 1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

BILAG

Bilag 1: Dosering

Uge	Guselkumab	Adalimumab	Secukinumab	Ustekinumab	Brodalumab	Ixekizumab
0	100	80	300	45	210	160
1		40	300		210	
2			300		210	80
3		40	300			
4	100		300	45	210	80
5		40				
6					210	80
7		40				
8			300		210	80
9		40				
10					210	80
11		40				
12	100		300		210	80
13		40				
14					210	
15		40				
16			300	45	210	80
17		40				
18					210	
19		40				
20	100		300		210	80
21		40				
22					210	
23		40				
24			300		210	80
25		40				
26					210	
27		40				
28	100		300	45	210	80
29		40				
30					210	
31		40				
32			300		210	80
33		40				
34					210	
35		40				
36	100		300		210	80
37		40				
38					210	
39		40				
40			300	45	210	80
41		40				
42					210	
43		40				
44	100		300		210	80
45		40				
46					210	
47		40				
48			300		210	80
49		40				
50					210	
51		20				
Total	700,00	1.100,00	4.800,00	225,00	5.670,00	1.360,00
Antal pakker	7,00	13,75	16,00	5,00	13,50	17,00
Pris AIP	131.984,65	112.054,11	126.528,00	122.335,00	140.616,00	142.320,60
Mg per pakning	100,00	80,00	300,00	45,00	420,00	80,00

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling

Handelsnavn	Tremfya
Generisk navn	Guselkumab
Firma	Janssen-Cilag A/S
ATC-kode	<i>Ikke tildelt</i>
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof rettet mod IL-23
Administration/dosis	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Vurderet population ved Medicinrådet	Voksne med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati) som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	17. november 2017 17. november 2017 10263 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning, se bilag)	Madina Saidj, Susanne Thiesen Gren

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Guselkumab.....	5
3	Klinisk spørgsmål	5
	Hvad er den kliniske merværdi af guselkumab til voksne patienter med moderat-svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, og ikke har psoriasisartropati?	5
3.1	Valg af effektmål.....	7
3.2	Øvrige overvejelser.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Referencer	11
7	Bilag: Fagudvalgets sammensætning	12

Forkortelser

EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SAE:	Serious Adverse Event dvs. alvorlig uønsket hændelse
SMD:	Standardized Mean Difference

Fagspecifikke forkortelser

Dermbio:	National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
PASI:	Psoriasis Area Severity Index
BSA:	Body Surface Area Surface
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
PsA:	Psoriasisartropati, inflammation af led og bindevæv, der kan optræde i relation til psoriasis. Inflammationen kan manifestere sig som arthritis.
TNF:	Tumor necrosis factor, tumornekrosefaktorer
IL:	Interleukin

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst med henblik på at vurdere den kliniske merværdi af guselkumab (Tremfya) til voksne patienter fra 18 år med moderat til svær psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen defineres population, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for guselkumab modtaget 24.10.2017.

Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en komparativ analyse mellem guselkumab og den valgte komparator (adalimumab) for både absolutte og relative værdier, for de angivne populationer og i de angivne måleenheder (se tabel 1). Ansøger bedes også rapportere data for de angivne øvrige overvejelser. Litteratursøgning og databehandling skal udføres som beskrevet i protokollen. Den endelige ansøgning skal indeholde informationer i henhold til Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

2 Baggrund

I Danmark, som i øvrige dele af verden, får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (ca. 80 %) (Sundhedsstyrelsen, 2015; Griffiths & Barker, 2007). 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" (Finlay, 2005; DDS, 2017).

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport (2015) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2015 var der registreret 3053 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksis i Danmark (Dermbio, 2015). Ca. 40 % af behandlingsregimerne afbrydes, hvor manglende behandlingseffekt er den primære årsag (Gniadecki et al., 2015). Desuden ses en del bivirkninger ved behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, hvorunder øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter herunder øget infektionstendens (Dermbio, 2015; RADS, 2016). Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel (RADS, 2016).

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette er blandt andet grundet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen (WHO, 2016), og i livskvalitetsundersøgelser viser det sig, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme (WHO, 2016).

Mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis (WHO, 2016).

2.1 Nuværende behandling

2. generations immunmodulerende behandling indledes efter kriterier for igangsættelse defineret i RADS behandlingsvejledningen (RADS, 2016) og retningslinjerne fra Dansk Dermatologisk Selskab (DDS, 2017). Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI \geq 10, BASI \geq 10 % eller DLQI \geq 10. Der anvendes i dag tre tumor necrosis factor (TNF-alfa-hæmmere infliximab, eterncept, og adalimumab) samt anti-interleukin(IL)-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (secukinumab og ixekizumab) og PDE4 inhibitor (apremilast) til behandling af psoriasis. De fleste af disse behandlinger virker dæmpende på immunsystemet.

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil (RADS, 2016).

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 behandlingen skiftes afhængigt af behandlingsrespons. Alle patienter med psoriasis, som sættes i 2. generations immunmodulerende behandling, skal registreres i Dermbio-databasen. For patienter med moderat til svær psoriasis har de biologiske præparater medført en betydelig bedring i behandlingsrespons.

2.2 Guselkumab

Tremfya er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan á 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge). Indholdsstoffet guselkumab er et monoklonalt antistof (mAb), der virker ved at binde sig til det ekstracellulære humane 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. Guselkumab adskiller sig fra eksisterende behandlinger ved at binde specifikt til cytokinet IL-23 i stedet for at binde sig til både IL-12 og IL-23. Tremfya er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati (EMA, 2017).

3 Klinisk spørgsmål

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

Population

Populationen omfatter:

- Voksne (\geq 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling* og ikke har psoriasisartropati.

*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 (DDS, 2017).

Subpopulation omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med 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 specifikt for subgruppen af patienter med behandlingssvigt på tidligere lægemidler med samme target som guselkumab (IL-12/IL-23 hæmmende lægemiddel). Dette vil i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.

Begge populationer omfatter ikke gravide eller ammende kvinder.

Intervention

Guselkumab, subkutan injektion á 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge.

Komparator

Adalimumab, subkutan injektion á 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 herefter hver 2. uge.

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning (RADS, 2016), hvor adalimumab er fundet ligestillet med ustekinumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger.

Adalimumab er et humant monoklonalt antistof, der specifikt bindes til cytokinet TNF-alfa og derved neutraliserer dets biologiske funktion.

Effektmål

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

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientpræferencer og praktisk håndtering af lægemidler, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 3.2).

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle
For den totale population (inkl. subpopulation)				
PASI75	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel i respons
PASI90	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel i respons
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	Opnået DLQI score 0-1	15 % absolut forskel i respons
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 % absolut forskel
Behandlingsophør	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel
For subpopulation				
PASI90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	15 % absolut forskel (non-inferiør)#

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med komparatordata (såfremt andet ikke er angivet, se #).

For dette effektmål vurderes alene data for interventionsarmen med guselkumab. Den absolutte forskel er angivet i forhold til patienter, der i deres tidligere behandling har oplevet svigt på IL-12/IL-23 hæmmende lægemiddel.

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

Den samlede kliniske merværdi af guselkumab baseres på en tidshorisont på 12 måneder.

3.1 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

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 guselkumab med adalimumab 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 %.

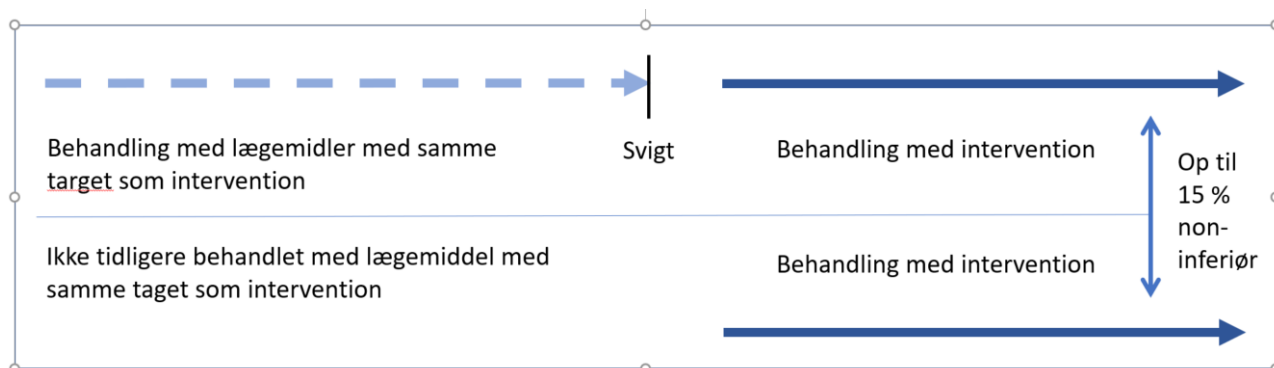
Alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Med tanke på den selekterede studiepopulation i de kliniske studier, og at der rapporteres på korttidsbivirkninger (≤ 1 år), vurderer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

Vigtige effektmål

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

PASI90 i subpopulation: *for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på IL-12/23 hæmmende lægemidler* ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med guselkumab har den ønskede effekt. En effekt af guselkumab hos patienter, hvor andet IL-12/IL-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 guselkumab med samme behandlingstid, som ikke tidligere har haft svigt på IL-12/IL-23 hæmmende lægemiddel (se illustration herunder).



DLQI reflekterer livskvalitet målt ved dermatologisk life quality index. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål, der berører seks domæner (symptomer og følelsesmæssig påvirkning, påvirkning af dagligdagsaktiviteter, fritid, arbejde og skole, personlige relationer samt gener i forbindelse med behandling), hvor hvert svar graderes på en skala fra 0-3, således at der opnås en scoring på 0-30, hvor 30 repræsenterer størst negativ påvirkning af livskvaliteten. Almindeligvis betragtes en negativ ændring på ≥ 4 point som klinisk relevant (Basra et al., 2015). En DLQI score på 0 eller 1 anses imidlertid af fagudvalget som det ultimative behandlingsmål, hvilket betyder, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten (Hongbo et al., 2005). Eftersom DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og ikke afspejler den fulde sygdomsbyrde, vægtes effektmålet af fagudvalget som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i respons (opnået score 0-1) på 15 % er et klinisk patientrelevant mål.

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.

3.2 Øvrige 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 meget høj initialdosis. Fagudvalget ønsker derfor behovet for den højere startdosis belyst, med henblik på vurdering af om der kunne anvendes samme dosis i hele behandlingsforløbet.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for guselkumab:

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

Derudover skal EMA's European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparator.

Søgetermer

Der skal søges efter studier, hvor lægemidlet er direkte sammenlignet med komparator. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[guselkumab, Tremfya] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriasis] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</i></p>		
<p>[adalimumab, Humira] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>		

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt

syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

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

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

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

6 Referencer

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.

DDS, Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.

Dermbio, Database for Biologisk Behandling i Dermatologi. Årsrapport 2015.

EMA, European Medicines Agency. Summary of opinion Tremfya guselkumab. September 14, 2017.

Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. Maj 2005;152(5):861-7.

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.

Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71.

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.

RADS, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016.

Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.

WHO, World Health Organization. Global Report on Psoriasis. WHO. 2016.

7 Bilag: Fagudvalgets sammensætning

Medicinerådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
Lars Erik Bryld Klinisk lektor ved Sjællands Universitetshospital Roskilde	LVS og Region Sjælland
Dermatologi ikke repræsenteret	Region Nordjylland
Lars Iversen Klinisk professor, overlæge ved Aarhus universitetshospital	Region Midtjylland
Flemming Andersen Ledende overlæge, klinisk lektor ved Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital	Region Syddanmark
Lone Skov Klinisk Professor, overlæge ved Herlev-Gentofte Hospital - Gentofte	Region Hovedstaden
Maija Bruun Haastrup Klinisk farmakolog, Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi ved Odense Universitetshospital	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut ved Region Hovedstadens Apotek	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige</i> Madina Saidj Mail: msa@medicinraadet.dk Mobil: 2134 0771</p> <p>Susanne Thiesen Gren Mail: sgе@medicinraadet.dk</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator</i> Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk Mobil: 2134 2490</p>	

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Anders Buchholt
Title	Nordic Health Economic Manager
Area of responsibility	Economics
Phone	29998259
Email	abuchho1@its.jnj.com
Name	Karen Jytte Sommer
Title	Nordic Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical/Medical
Phone	29998277
Email	ksommer@its.jnj.com
Name	
Title	
Area of responsibility	i.e. clinical/medical, economic or negotiation
Phone	
Email	

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Guselkumab
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Tremfya
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Janssen, Bregnerødvej 133, 3460 Birkerød
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Guselkumab er et fuldt humant immunglobulin G1 lamda (IgG1λ) monoklonalt antistof (r
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	Guselkumab
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Injektionsvæske, opløsning
ATC code <i>ATC kode</i>	ikke givet endnu, L04 AC
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1λ-antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL 23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet. IL 23 er et regulatorisk cytokin, som påvirker differentiering, ekspansion og overlevelse af en subgruppe af T celler (f.eks. Th17 celler og Th17 celler) og medfødte subgrupper af immunceller som
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	Tremfya® er indiceret til behandling af moderat til svær plak psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	I Danmark, får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (ca. 80 %) (Sundhedsstyrelsen, 2015; Griffiths & Barker, 2007). Det er kun et fåtal af disse patienter, der har en svær sygdom, der ikke kan kontrolleres med konventionel behandling (lokalbehandling, lysbehandling eller 1. generations
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Ja
Dosage regimen <i>dosering</i>	Den anbefalede dosis af Tremfya er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge. Der er ikke behov for dosisjustering i forhold til alder, vægt eller ledsagesygdomme.
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	Nej
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	1 stk. 100mg injektionsvæske, 1 ml opløsning i forfyldt sprøjte. Indhold 100mg/ml

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	<i>Litteratursøgningen er blevet udført via Ovid platformen, Ovid MEDLINE, inklusiv Epub før print, Embase, og Cochrane Central Register for Kontrollerede Studier. Søgestrategien brugte en kombination af søgetermer fx "psoriasis", "ustekinumab", "adalimumab" og fri tekst fx. "psoriatic epidermis, guselkumab, Humira). Søgetermer og syntaks blev justeret mellem de forskellige databaser. Ingen sprog eller dato restriktion blev anvendt. Den fulde søgestrategi er vedlagt i Appendix A.</i>
Date of search <i>dato for søgning</i>	<i>22. November 2017</i>
Methods for literature selection <i>metode for litteraturesektion</i>	<i>Litteratursøgningen blev udført af en erfarren informations specialist. Søgningen blev peer-reviewed uafhængigt af en anden informations specialist under brug af PRESS Checklisten. https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/press <i>Den systematiske litteratursøgning fokuserede på randomiserede kliniske studier med</i></i>
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturesektion</i>	<i>Se vedlagt ansøgning omkring litteratursøgningen.</i>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	Voyage 1	Trial	Voyage 2
NCT-number	NCT02207231	NCT-number	NCT02207244
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. Epub 2017	Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017
Design/study type Design/studietype	Randomiseret, dobbelt-blindet, parallel gruppe fase 3 studie. Interventionsstudie i voksne patienter med moderat til svær psoriasis, der er kandidater til biologisk behandling. Såvel placebo som aktiv komparator indgik som kontrol. Langtidsresultater indsamles i åben label studie, hovedstudiet er færdig rapporteret. Patienterne blev randomiseret 2:1:2 til guselkumab 100 mg dosering: placebo med skift til guselkumab efter uge 16 : adalimumab doseret i følge produktresuméet. Randomiseringen blev foretaget via interaktiv central web-baseret system i et permuteret blok-design. Alle patienter vil få guselkumab hver 8. uge fra	Design/study type Design/studietype	Randomiseret, dobbelt-blindet, parallel gruppe fase 3 studie. Interventionsstudie i voksne patienter med moderat til svær psoriasis, der er kandidater til biologisk behandling. Såvel placebo som aktiv komparator indgik som kontrol. Studiet består af en placebo-kontrolleret del frem til uge 0-16, en aktiv kontrol del fra uge 0-28 . Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg dosering: placebo med skift til guselkumab efter uge 16 : adalimumab doseret i følge produktresuméet. Randomiseringen blev foretaget via interaktiv central web-baseret system i et permuteret blok-design. Uge 28 blev patienter i guselkumab-armen, der
Follow-up opfølgningstid	Den placebo kontrollerede del af studiet var 16 uger, hvorefter placebo patienter krydsede over til guselkumab, patienterne på den aktive komparator, adalimumab, fik den sidste injektion uge 47 og de sekundære endepunkter var målt i uge 48. 1 års data er publiceret. Alle patienter blev derefter tilbudt 100 mg guselkumab hver 8. uge. Studiet er fortsat som open-	Follow-up opfølgningstid	Data op til uge 48 er rapporteret
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	Voksne mellem 18 og 99 år der opfyldt følgende kriterier: Diagnosen plak-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret for mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Have en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) større end eller lig med 12. ved screening og baselinebesøget. Have en Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥ 3 ved screening og baselinebesøget. Have en elementer på mindst 10 % af kropsarealet. (BSA) ≥ 10 percent (%) ved screening og baselinebesøget. Må være kandidat til enten systemisk behandling eller	Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	Voksne mellem 18 og 99 år der opfyldt følgende kriterier: Diagnosen plak-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret for mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Have en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) større end eller lig med 12. ved screening og baselinebesøget. Have en Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥ 3 ved screening og baselinebesøget. Have en elementer på mindst 10 % af kropsarealet. (BSA) ≥ 10 percent (%) ved screening og baselinebesøget. Må være kandidat til enten
Intervention (n=)	329 patienter fik mindst en dosis guselkumab. Dosis regimet var 100 mg indgivet subcutant uge 0 og 4 og hver 8. uge derefter: dvs: uge 12, 20, 28, 36 og 44.	Intervention (n=)	496 patienter fik mindst en dosis guselkumab. Dosis regimet var 100 mg indgivet subcutant uge 0 og 4 og hver 8. uge derefter: dvs: uge 12, 20, 28, hvor efter de der responderede blev re-randomiseret
Comparison (n=) komparator	174 patienter modtog placeboinjektioner matchende den aktive behandling i de første 16 uger efterfulgt af 100 mg guselkumab indgivet subcutant uge 16 og 20 og derefter hver 8, uge: dvs uge 28, 36 og 44. Aktiv kontrol: 334 patienter fik adalimumab injektioner. 80 mg uge	Comparison (n=) komparator	248 patienter modtog placeboinjektioner matchende den aktive behandling i de første 16 uger efterfulgt af 100 mg guselkumab indgivet subcutant uge 16 og 20. Aktiv kontrol: 248 patienter fik adalimumab injektioner. 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 og 40 mg hver 2. uge
Primary and secondary endpoints	Co-primary endpoints: Andelen af patienter der opnår PASI90 og IGA0/1 Gus vs Placebo (uge 16). Væsentlige sekundære endepunkter: Gus vs Placebo uge 16: Ændring i DLQI fra baseline,	Primary and secondary endpoints	Co-primary endpoints: Andelen af patienter der opnår PASI90 og IGA0/1 Gus vs Placebo (uge 16). Væsentlige sekundære endepunkter: Gus vs Placebo uge 16: Ændring i DLQI fra baseline,

<i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>SS-IGA og ændring fra baseline for PSSD (psoriasis signs and symptoms diary). Resten af de sekundære endemål er Gus vs Adalimumab: Uge 24 : Andel af patienter der opnår IGA 0, IGA 0/1, PASI90 og PSSD = 0. Uge 48: Andel af patienter der opnår IGA 0, IGA 0/1, PASI90</i>	<i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>SS-IGA og ændring fra baseline for PSSD (psoriasis signs and symptoms diary). Resten af de sekundære endemål er Gus vs Adalimumab: Uge 24 : Andel af patienter der opnår IGA 0, IGA 0/1, PASI90 og PSSD = 0. Tid til tab af respons ved behandlingsophør uge 28.</i>
<i>Method of analysis analysemodel</i>	<i>De co-primære endepunkter og de binære sekundære endepunkter blev analyseret ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test stratificeret efter investigator. Alletest er to-sidede (alfa=0,05). Patienter, der stoppede studiemedicinen pga manglende effekt, forværring</i>	<i>Method of analysis analysemodel</i>	<i>De co-primære endepunkter og de binære sekundære endepunkter blev analyseret ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test stratificeret efter investigator. Alletest er to-sidede (alfa=0,05). Patienter, der stoppede studiemedicinen pga manglende effekt,</i>
<i>Subgroup analyses subgruppeanalyser</i>	<i>En poollet analyse af de to Voyage studier, viser at guselkumab har signifikant bedre effekt (målt med IGA0/1 og IGA0) end adalimumab i de undersøgte sub-populationerefter 24 ugers behandling: Subgrupperne undersøgte forskelle relateret til køn, alder, etnisitet, vægt og BMI. Metode Cochran-Mantel-Haenzel. Der påvist signifikant forskel til fordel for alle grupperinger, undtagen for sorte/afro-amerikanere (populationen var meget lille</i>	<i>Subgroup analyses subgruppeanalyser</i>	<i>En poollet analyse af de to Voyage studier, viser at guselkumab har signifikant bedre effekt (målt med IGA0/1 og IGA0) end adalimumab i de undersøgte sub-populationerefter 24 ugers behandling: Subgrupperne undersøgte forskelle relateret til køn, alder, etnisitet, vægt og BMI. Metode Cochran-Mantel-Haenzel. Der påvist signifikant forskel til fordel for alle grupperinger, undtagen for sorte/afro-amerikanere (populationen var meget lille</i>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Study characteristics studiekarakteristika

<i>Trial</i>	<i>Navigate</i>	<i>Trial</i>	<i>X-PLORE. A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe</i>
<i>NCT-number</i>	<i>NCT02203032</i>	<i>NCT-number</i>	<i>NCT01483599</i>
<i>Publications - title, author, journal, year</i>	<i>Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Langley et al. Br J Dermatol. 2017 Jun 21. doi: 10.1111/bjd.15750. [Epub ahead of print</i>	<i>Publications - title, author, journal, year</i>	<i>A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. Gordon et al. N Engl J Med 2015;373:136-44.</i>
<i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>		<i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	
<i>Design/study type Design/studietype</i>	<i>Randomiseret og dobbeltblindet fase 3 studie, der bestod af 16 ugers åben label periode, hvor alle studiepatienter fik ustekumab som beskrevet i produktresuméet; en 28-ugers</i>	<i>Design/study type Design/studietype</i>	<i>Et afsluttet fase 2 studie, der over 52 uger undersøgte forskellige doser og administrationsintervaller for guselkumab i et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-</i>
<i>Follow-up opfølgningstid</i>	<i>16+28+16 uger = 60 uger</i>	<i>Follow-up opfølgningstid</i>	<i>Patienterne blev fulgt i 52 uger</i>
<i>Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Voksne mellem 18 og 99 år der opfyldt følgende kriterier: Diagnosen plak-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret for mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Have en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) større end eller lig med 12. ved screening og baselinebesøget. Have en Investigator's Global Assessment (IGA) score >=3 ved screening og baselinebesøget. Have elementer på mindst 10 % af kropsarealet. (BSA) >=10 percent (%) ved screening og baselinebesøget. Må være kandidat til enten systemisk behandling eller fototerapi. Følgende eksklusions kriterier var gældende: Patienter der tidligere har været i behandling med ustekinumab eller guselkumab. Tidligere eller nuværende symptomer på</i>	<i>Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Voksne mellem 18 og 99 år der opfyldt følgende kriterier: Diagnosen plak-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret for mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Må være kandidat til enten systemisk behandling eller fototerapi. Være kandidat til adalimumabbehandling efter investigators mening. Kvinder, der ikke er menopausale skal anvende effektiv prævention, mænd skal anvende dobbelt-bariere metode, for at forbygge at besvangre sin partner. Følgende eksklusions kriterier var gældende: Patienter der tidligere har været i behandling med adalimumab, eller lægemidler rettet mod IL-12, IL-17 eller IL-23 lægemidler, kontraindikation for anti-TNF behandling. Kronisk eller</i>
<i>Intervention (n=)</i>	<i>Patienter, der efter 16 ugers behandling med ustekinumab ikke opnåede adekvat respons,</i>	<i>Intervention (n=)</i>	<i>Der indgår 41 patienter i 5 og 15 mg gruppen og 42 patienter i hver af de andre dosis-</i>
<i>Comparison (n=) komparator</i>	<i>Guselkumab 100 mg givet uge 16, 20 og der efter hver 8. uge</i>	<i>Comparison (n=) komparator</i>	<i>43 patienter blev randomiseret til aktiv komparator adalimumab 80 mg uge 0, 40 mg uge 1 og hver 2. uge til uge 39. 42 patienter blev randomiseret til placebo uge 0, 4, 8 og derefter</i>
<i>Primary and secondary endpoints</i>	<i>Klinisk effekt blev målt med investigator global assessment IGA (0 til 4) samt PASI. Primære endepunkt var antal af besøg fra uge 28 til 40, hvor patienterne opnåede IGA 0 eller 1, samt mindst en 2 point forbering i forhold til uge 16 værdien. Væsentlige sekundære endepunkter</i>	<i>Primary and secondary endpoints</i>	<i>Det primære endepunkt var andelen af +patienter der opnåede en PGA score på 0 eller 1 uge 16 i hver guselkumab gruppe. Væsentlige sekundære endepunkter var PASI75 uge 16 og ændring i DLQI. Et yderligere præspecificeret endepunkt var forskellen mellem andelen af</i>

<i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>er: Antal besøg med IGA = 0, antal besøg hvor der opnås PASI90, andelen af patienter, der opnår IGA 1/0 og 2 point IGA forbedring, forbedring i DLQI, ændring i PSSD (selvrapporteret dagbog for tegn og symptomer på psoriasis)</i>	<i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>med en PGA score på 0 eller 1 uge 16 og uge 40 i hver guselkumab gruppe og andelen i adalimumab gruppen.</i>
<i>Method of analysis analysemodel</i>	<i>Analysen er udført pr. behandlingsgruppe. Patienter, der stopper behandling pga manglende effekt, forværring af psoriasis eller ikke tilladt lægemidler/behandling var anset for at være</i>	<i>Method of analysemodel</i>	<i>Sekventiel analyse for det primære endepunkt blev foretaget parvis, startende fra den højeste guselkumab dosis til den laveste guselkumab dosis (to-sidet alfa-signifikansniveau på 0,05).</i>
<i>Subgroup analyses subgruppeanalyser</i>		<i>Subgroup analyse subgruppeanalyser</i>	<i>For each analysis, please give the following information: characteristics of included population</i>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	<i>Voyage 1</i>	Trial	<i>Navigate</i>
NCT-number	<i>NCT02207231</i>	NCT-number	<i>NCT02203032</i>
Population	<i>Alle randomiserede patienter blev inkluderet i den primære analyse og i udvalgte sekundære</i>	Population	<i>Safety populationen udgøres af alle patienter, der har fået en eller flere doser af studie medicin</i>
Baseline characteristics baselinekarakteristika	<i>Patienternes demografiske og sygdomsmæssige karakteristika var jævnt fordelt over de forskellige arme i studiet: Gennemsnitsalderen var 44 år, mænd udgør 68-75% af populationen, 80-83% er hvide, overvægte (BMI knap 30), haft psoriasis for i gennemsnit 17 år, 26-29 % af kroppen er involveret, PASI 21 i gennemsnit og median PASI er 19. 18,6% af patienterne har også psoriasis arthritis. Topikalbehandling har været anvendt i 91% af patienter, Fototerapi i 54%, konventionel systemisk terapi i 62% og et eller flere biologiske lægemidler (IL23-hæmmere og adalimumab undtaget) har været anvendt i 21% af</i>	Baseline characteristics baselinekarakteristika	<i>65% af populationen var mænd, gennemsnitsalderen var 43,1 ±13,2 år, 86% af patienterne var hvide, BMI 29,7 ±7. De havde haft sygdommen i 16,8 ±12,2 år, 14,7% havde PsA og PASI scoren var 21,6 ±9,2 ved baseline. DLQI 14,5 ±7,2. 96% af patienterne havde prøvet lokal behandling, 51% fototerapi, 54% non-biologisk systemisk behandling og 14% havde prøvet et eller flere anti-TNF lægemidler.</i>
Trial	<i>Voyage 2</i>	Trial	<i>X-PLORE</i>
NCT-number	<i>NCT02207244</i>	NCT-number	<i>NCT01483599</i>
Population	<i>Alle randomiserede patienter blev inkluderet i den primære analyse og i udvalgte sekundære</i>	Population	<i>Intention to treat. Safety er beregnet ud fra alle patienter der har modtaget en eller flere doser</i>
Baseline characteristics baselinekarakteristika	<i>Gennemsnitsalderen var 43,5 ± 12.2 år, mænd udgør 70 % af populationen, 82% er hvide, overvægtige (BMI 29,6± 6.5), haft psoriasis for i gennemsnit 17.8 ± 11.9 år, 28.5 ± 16.5 % af kroppen er involveret, PASI 21.8 ± 8.6 i gennemsnit og median PASI er 19.0 (15.35-25.60). 18% af patienterne har også psoriasis arthritis. Topikalbehandling har været anvendt i 95,6% af patienterne, Fototerapi i 57%, konventionel systemisk terapi i 64,4% og et eller flere biologiske lægemidler (IL23-hæmmere og adalimumab undtaget) har været anvendt i 20,6% af patienterne.</i>	Baseline characteristics baselinekarakteristika	<i>293 patienter blev randomiseret til at få guselkumab (208 patienter), 43 fik adalimumab og 42 fik placebo. 91% af de indgående forsøgspatienter var hvide, 71% var mænd, medianalderen var 45 år, gennemsnitsvægten ved baseline var 91,3 kg, sygdommen havde vret i ca. 19 år og median PASI scoren ved baseline var 18,2. 44% af patienterne havde en baseline PGA på 4 eller 5 og 70% havde modtaget systemisk behandling - konventionel eller biologisk</i>



Application for Commissioning of New Drugs
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler

Results per study resultate

Trial: *Voyage 1*

NCT-number: *NCT02207231*

	Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
				Differ-ence	95% CI	p-value	Relative chance fi	95% CI	p-value
PASI 75 uge 48 angivet i %	Guselkumab	329	87,8						
	Adalimumab	334	62,6	25,2	(22,2;35,4)	p<0.001	1,40	(1,28;1,53)	p<0.001
PASI90 uge 48 angivet i %	Guselkumab	329	76,3						
	Adalimumab	334	47,9	28,4	(21,3;35,5)	p<0.001	1,59	(1,41;1,81)	p<0.001
DLQI 0/1 uge 48 for patienter med DLQI>1 ved baseline angivet i %	Guselkumab	329	62,5						
	Adalimumab	334	38,9	23,6	(15,9;31,0)	p<0.001	1,61	(1,37;1,88)	p<0.001
Behandlingsoph ør alle årsager frem til uge 48 angivet i %	Guselkumab	329	8,5						
	Adalimumab	334	15,6	-7,1	(-12,3;-2,0)	p=0.005	0,54	(0,35;0,83)	p=0.005
Mindst 1 alvorlige uønskede hændelser (uge 0-48) angivet i	Guselkumab	329	4,9						
	Adalimumab	333	4,5	0,4	(-3,1;3,9)	p=0.8	1,09	(0,54;2,15)	p=0.8

Insert outcome 6	Intervention		
	Comparator		
Insert outcome 7	Intervention		
	Comparator		
Insert outcome 8	Intervention		
	Comparator		

Trial: Voyage 2

NCT-number: NCT02207244

	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference		
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value
PASI 75 uge 28 angivet i %	Guselkumab	496	89,1	18,1	(11,8;24,4)	p<0,001	1,25	(1,15;1,37)	p<0,001
	Adalimumab	248	71						
PASI90 uge 24 angivet i %	Guselkumab	496	75,2	20,4	(13,1;27,6)	p<0,001	1,37	(1,21;1,54)	p<0,001
	Adalimumab	248	54,8						
DLQI 0/1 uge 48 for patienter med DLQI>1 ved	Guselkumab	496	57,6	16,5	(8,7;24,1)	p<0,001	1,40	(1,19;1,66)	p<0,001
	Adalimumab	248	41,1						
Behandlingsophør alle årsager frem til uge 28 angivet i %	Guselkumab	496	5	-3	(-7,5;0,8)	p=0,1	0,63	(0,35;1,10)	p=0,1
	Adalimumab	248	8						
Mindst 1 alvorlige uønskede hændelser (uae)	Guselkumab	496	3,6	0	(-2,8;3,5)	p=1,0	1,00	(0,45;2,20)	p=1,0
	Adalimumab	248	3,6						
Mindst 1 alvorlige	Guselkumab	192	1	-0,6	(-3,8;2,3)	p=0,6	0,63	(0,11;3,74)	p=0,6

outcome 6	Comparator		
Insert outcome 7	Intervention		
	Comparator		
Insert outcome 8	Intervention		
	Comparator		
Applicants conclusion			

igs as Standard Treatment

er som standardbehandling

er pr. studie

Comment

7% færre patienter stoppede i forsøget i gruppen af patienter, der fik guselkumab i 48 uger vs patienter på adalimumab i 48 uger. Grunde til patienterne stoppede Guselkumab: bivirkninger 10, manglende effekt 3, manglende follow-up 3, manglende compliance 5, patientens ønske 4, protokol violation 1, andre årsager 2. For adalimumab: Bivirkninger 11, Manglende effekt 12, patients ønske 14, 6 manglede til follow-up, manglende compliance 4, protokol violation 1, graviditet 1, andre årsager 3

Der var 0,4 %-point flere patienter på guselkumab fik en eller flere alvorlige uønskede hændelser i løbet af 48 ugers behandling. Af væsentlige SAE for adalimumab var 3 alvorlige infektioner, 1 MACE og 1 NMSC, for guselkumab var der 2 alvorlige infektioner, 2 tilfælde af cancer (bryst og prostata), 2 NMSC og 1 tilfælde af MACE

Comment
5% færre patienter stoppede på behandling i løbet af de første 28 uger hvis de var i guselkumab behandling. Grunde tilbehandlingsophør: Guselkumab: 12 (2,4%) bivirkninger, 5 (1%) manglende opfølgning, 4 (0,8%) patient ønske, 1 (0,2%) manglende behandlings compliance, 3 (0,6%) protokol violations, 1 (0,2%) anden årsag. Adalimumab: 6 (2,4%) bivirkninger, 4 (1,6%) manglende effekt, 3 (1,2%) manglende follow-up, 2 (0,8%) manglende behandlings complinace, 2 (0,8%) protokol violation og 2 (0,8%) patient
Alvorlige bivirkninger uge 0-28 af særlig interesse. Guselkumab: 3 (0,6%) alvorlig infektion, et cancertilfælde (0,2%)(prostata), 1 NMSC (0,2%) og et tilfælde af MACE (0,2%). Adalimumab: 3 (1,2%) alvorlig infektion, 0 cancer, 0 NMSC og 1 tilfælde af MACE (0,4%). I gruppen der skiftede fra placebo til guselkumab uge 16-28 sås 4 SAE (1,7%) 1 alvorlig infektion og 1 NMSC

I vedligeholdelsesgruppen sås mellem uge 28 og 48 to alvorlige bivirkninger, den ene var en alvorlig infektion, der sås 3 alvorlige bivirkninger i placebogruppen.

Comment

Alvorlige bivirkninger af interesse. Guselkumab: 1 (0,7%) alvorlig infektion, 2 (1,5%) tilfælde af cancer (1 NMSC +1 squamous cell carcinoma), 2 (1,5%) tilfælde af MACE. Ustekinumab: 1 (0,8%) tilfælde af MACE

Grunde til ophør med studiet. Guselkumab: 3 bivirkninger, 3 manglende effekt, 2 trak sig fra studiet og 1 var non-compliant med sin behandling. Ustekinumab: 2 bisirkninger, 10 manglende effekt, 5 trak sig selv fra studiet, 1 manglende follow-up og 2 af andre årsager.

Comment

Uge 16 var andelen af PGA 0/1 højere end adalimumab for alle guselkumabgruppen på nær 5 mg gruppen. Forskellen var signifikant for 200, 100 og 50 mg gruppen

Endelig Ansøgning – Tremfya® (guselkumab)

Ansøger: Janssen-Cilag A/S, Bregnerødvej 133, 3460 Birkerød

Kontakt: Anders Troelsgaard Buchholt. Email: abuchho1@its.jnj.com Tlf: +45 29998259.

Lægemidlets navn:

Tremfya® (guselkumab) 100mg injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion.

Godkendt indikation:

Tremfya® er indiceret til behandling af moderat til svær plak-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling¹.

Tidslinje for godkendelse:

Positive CHMP opnået den 14. september 2017.

Endelig EMA godkendelse den 20. november 2017.

Endelig ansøgning til Medicinrådet den 1. december 2017.

Spørgsmål rejst af fagudvalget:

Effektmål relateret til adalimumab:

- Forskel i andel af patienter der opnår PASI75
- Forskel i andel af patienter, der opnår PASI90
- Forskel i patienter der opnår DLQI 0 eller 1
- Forskel i frekvens af alvorlige uønskede hændelser
- Forskel i behandlingsophør

Effektmål relateret til ustekinumab

- Forskel i andel af patienter der efter behandlingssvigt på ustekinumab opnår PASI90

Øvrige overvejelser

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

Opsummering af effekt og safety:

Fagudvalget udtaler, at den mindste kliniske relevante forskel mellem komparator og guselkumab er 15% i absolut forskel i respons, for alle effektmål end alvorlige uønskede hændelser. Guselkumab er signifikant bedre end placebo og adalimumab til at reducere psoriasis symptomer, patient rapporterede gener og den indflydelse psoriasis har på patienternes livskvalitet. For alle disse mål er differencen højere end den forlangte absolutte forskel.

Efter 12 måneders behandling var PASI75 opnået for 87,8% af de guselkumab behandlede patienter og 62,2% af de adalimumab behandlede patienter. Det vil sige en absolut forskel på 25,5 procentpoint. De tilsvarende værdier for PASI90 er henholdsvis 76,3 % og 47,9% med en absolut forskel på 28,4 procentpoint. Efter 12 måneders behandling opnåede 62,5% ad guselkumab behandlede patienter en DLQI score på 0 eller 1, det samme gjorde sig gældende for 38,9% af de adalimumab behandlede patienter, den absolutte forskel er 23,6 procentpoint. Der sås en forskel mellem de to interventioner hvad angår alvorlige uønskede hændelser. Det var heller ikke muligt at vise en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der udgik af studierne. 8-15 % af patienterne i hver gruppe udgik af studiet, det var ikke muligt at opnå en klinisk relevant forskel (15 procentpoint) på denne parameter.

Der blev observeret forskel mellem guselkumab- og ustekinumab gruppen på 25 procentpoint for parameteren PASI90. Fagudvalgets krav om mindst 15 procentpoint forskel mellem behandlingerne er mødt, og guselkumab tilbyder en merværdi på PASI90 scoren, for de patienter, der svarer inadækvat på ustekinumab. Dette indikerer, at et skifte fra en IL-12/23 hæmmer, der binder til p40 subuniten til en IL-23 hæmmer, der binder selektivt til p19 kan give en behandlingsgevinst.

Tabel 1: Sammenligningsskema for de af Medicinrådet valgte parametre:

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Forskel vs. aktiv komparator (delta procent point)*		Opfylder krav om relevant forskel
			Adalimumab (w24)	Adalimumab (w48)	
Vs Adalimumab					
PASI75	Kritisk	15 % absolut forskel i respons	18,1 ^a 18,1 ^b	25,2 ^a -	Opfyldt
PASI90	Vigtig	15 % absolut forskel i respons	27,2 ^a 20,4 ^b	28,4 ^a	Opfyldt
Livskvalitet målt ved DLQI 0/1	Vigtig	15 % absolut forskel i respons	22,3 ^a 18,6 ^b	23,6	Opfyldt
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	5 % absolut forskel i respons	- -0,6% ^b	0,4% ^a	Opfyldes ikke
Behandlingsophør alle grunde	Vigtig	15 % absolut forskel i respons	- -3% ^b	-7,1% ^a	Opfyldes ikke

Effekt mål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Forskel vs. aktiv komparator (delta procent point)*		Opfylder krav om relevant forskel
Vs Ustekinumab**					
PASI90 uge 52	Vigtig	15 % absolut forskel i respons	25,5%		Opfyldt

*Hvis værdien er negativ er det fordi komparator har en større frekvens eller værdi end guselkumab ** Hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target. a: Resultat fra VOYAGE 1 b: Resultater fra VOYAGE 2

Virkningsmekanisme:

Guselkumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet. IL-23 er en regulatorisk cytokin, som påvirker differentiering, ekspansion og overlevelse af en subgruppe af T-celler (f.eks. Th17-celler og Tc17-celler) og medfødte subgrupper af immunceller, som producerer effektor-cytokiner, herunder IL-17A, IL-17F og IL-22, som driver inflammatorisk sygdom. Hos mennesker viste selektiv blokade af IL-23 at normalisere produktionen af disse cytokiner¹.

Patienter med plak-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plak-psoriasis sker gennem blokade af IL-23-cytokinet¹.

Kliniske studier

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svær plak-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Designet i de tre studier stiller guselkumab over for en aktiv komparator, der repræsenterer et biologisk lægemiddel, der i dag indgår i første-linjebehandlingen af psoriasis. Studierne viser dels, at guselkumab reducerer psoriasissymptomer mere effektivt end henholdsvis adalimumab (VOYAGE 1 og 2)^{3,4} og ustekinumab (Navigate)⁷, dels, at hovedparten af de patienter, der ikke responderer adækvat på adalimumab eller ustekinumab, opnår en 90 % reduktion af deres initiale symptomer, når de skiftes til guselkumab.

Janssen har udvalgt at sammenligne guselkumab med de to mest relevante lægemidler, der anvendes i psoriasisbehandlingen i Danmark, adalimumab og ustekinumab, der tilsammen anvendes til 2 ud af 3 PsO-patienter i biologisk behandling². Fagudvalget har valgt at PASI75, PASI90 (75- henholdsvis 90 % reduktion af Psoriasis Area and Severity Index) og DLQI 0/1 (Dermatology Life Quality Index) er de mest relevante parametre at anvende i vurderingen af guselkumabs merværdi for de danske psoriasispatienter på effektsiden.

Det er således også muligt at sammenligne bivirkninger mellem lægemidlerne, selv om studierne ikke er designet til en statistisk sammenligning af bivirkninger, og en sådan analyse ikke er foretaget.

Fagudvalget lægger også vægt på andelen af patienter, der udgår af studiet over tid og herunder frekvens og art af alvorlige bivirkninger

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1³ og VOYAGE 2⁴) vurderede guselkumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo og adalimumab hos 1829 voksne patienter. De patienter, der blev randomiseret til guselkumab (n=825), fik 100 mg i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter indtil uge 48 (VOYAGE 1) eller uge 28 (VOYAGE 2). De patienter, der blev randomiseret til adalimumab (n=582), fik 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 1 efterfulgt af 40 mg hver 2. uge indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 24 (VOYAGE 2). I begge studier fik de patienter, der blev randomiseret til placebo (n=422), 100 mg guselkumab i uge 16, 20, samt hver 8. uge derefter. I VOYAGE 2 blev de patienter, der blev randomiseret til guselkumab i uge 0, som var PASI90-respondere i uge 28, randomiseret igen til enten at fortsætte behandling med guselkumab hver 8. uge (vedligeholdelsesbehandling) eller at få placebo (seponering af behandlingen). PASI90-non-respondere fra adalimumab-gruppen fik guselkumab i uge 28 og 32 og hver 8. uge derefter. PASI90-respondere til adalimumab overgik til i uge 28 til placebo. Alle patienter blev fulgt i op til 48 uger efter første administration af studiebehandlingen. Designet for Voyage 1 er illustreret på figur 1 og Voyage 2 på figur 2.

VOYAGE 1 Study Design

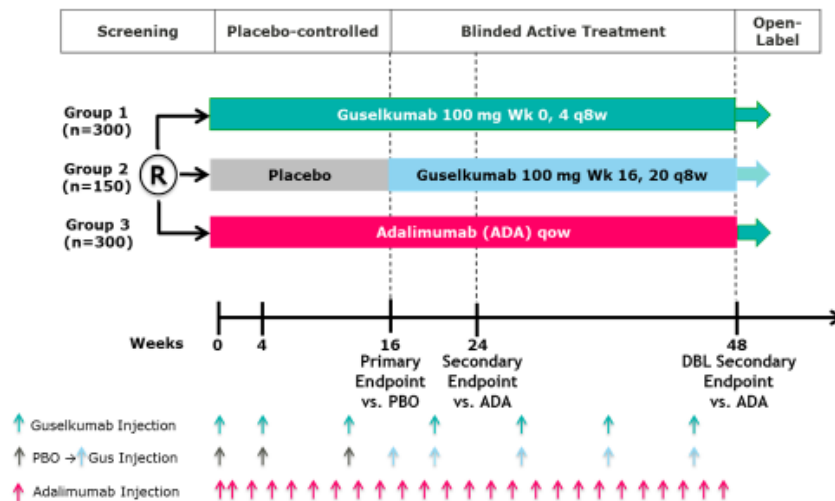


Figure 1: Design Voyage 1 (Adapted from Blauvelt et al.)³

VOYAGE 2 Study Design

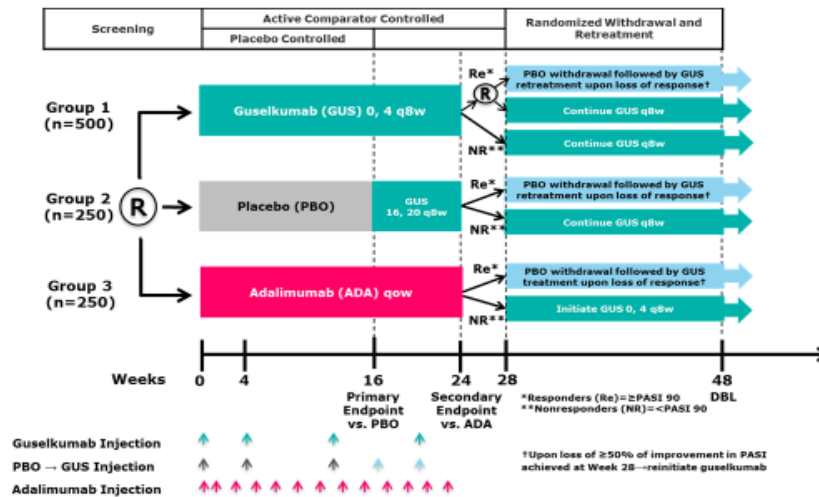


Figure 2: Design Voyage 2 (Adapted from Reich K et al)⁴

Sygdomskaraktetika ved *baseline* svarede til hinanden for undersøgelsespopulationerne i VOYAGE 1 og 2, med en median BSA på henholdsvis 22% og 24%, en median PASI-score ved *baseline* på 19 for begge studier, en median DLQI-score ved *baseline* på henholdsvis 14 og 14,5, en IGA-score ved *baseline* på svær for henholdsvis 25% og 23 % af patienterne, samt psoriasisartrit i anamnesen for henholdsvis 19% og 18% af patienterne.

Af alle de patienter, der deltog i VOYAGE 1 og 2, var henholdsvis 32% og 29% behandlingsnaive for både konventionel systemisk og biologisk behandling, henholdsvis 54% og 57% havde tidligere fået lysbehandling og henholdsvis 62% og 64% havde tidligere fået konventionel systemisk behandling. I begge studier havde 21% tidligere fået biologisk behandling; 11% havde fået mindst én TNF α -hæmmer (tumornekrosefaktor alfa) og ca. 10% havde fået en IL-12/IL-23-hæmmer.

Virningen af guselkumab blev vurderet i forhold til overordnet hudsygdom, regional sygdom (hovedbund, negle, samt hænder og fødder), samt livskvalitet og patientrapporterede resultater. Der var to primære endepunkter i VOYAGE 1 og 2: andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på *clear* (0) eller minimal (IGA 0/1), og et PASI90-respons i uge 16 *versus* placebo (se tabel 2). Væsentlige sekundære endemål vs adalimumab var: Andel af patienter der opnår IGA 0, IGA 0/1, PASI90 og PSSD=0 efter 24 ugers behandling. For VOYAGE 1 studiet var det tillige andel af patienter der opnår IGA 0, IGA 0/1,

PASI90 efter 48 ugers behandling. For VOYAGE 2 studiet var tid til tab af respons efter behandlingsophør uge 28 et væsentligt sekundært endepunkt.

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab i uge 16 og sammenlignet med adalimumab i uge 24 og 48. De vigtigste resultater for virkning for de primære og sekundære endepunkter fremgår af tabel 2.

Respons over tid

Guselkumab viste hurtig indledende virkning med en signifikant højere procentvis forbedring i PASI sammenlignet med placebo allerede i uge 2 ($p < 0,001$). Procentdelen af forsøgspersoner, som opnåede et PASI90-respons, var numerisk højere for guselkumab end adalimumab startende i uge 8. Forskellen nåede et maksimum omkring uge 20 (VOYAGE 1 og 2) og blev opretholdt til og med uge 48 (VOYAGE 1). Se figur 3.

Virningen og sikkerheden af guselkumab blev påvist uanset alder, køn, race, legemsvægt, placering af plak, PASI-sværhedsgrad ved *baseline*, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Guselkumab var virkningsfuldt hos patienter, som var behandlingsnaive over for konventionel systemisk eller biologisk behandling, såvel som de der tidligere havde modtaget biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6% af de patienter, der fik guselkumab som vedligeholdelsesbehandling, PASI90-respondere i uger 48 sammenlignet med 36,8% af de patienter, der fik behandlingen seponeret i uge 28 ($p < 0,001$). Tab af PASI90-respons blev set 4 uger efter seponering af behandling med guselkumab med en median tid til tab af PASI90-respons på ca. 15 uger.

I VOYAGE 2 opnåede 66 % af de 112 forsøgspersoner, der fik adalimumab, ikke opnåede et PASI90-respons i uge 28, et PASI90-respons efter 20 ugers behandling med guselkumab. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra adalimumab til guselkumab.

Tabel 2: Oversigt over klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antal patienter (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (n = 174)	Guselkumab (n = 329)	Adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	Guselkumab (n = 496)	Adalimumab (n = 248)
Uge 16						
PASI75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b

PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Uge 24						
PASI75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uge 48						
PASI75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

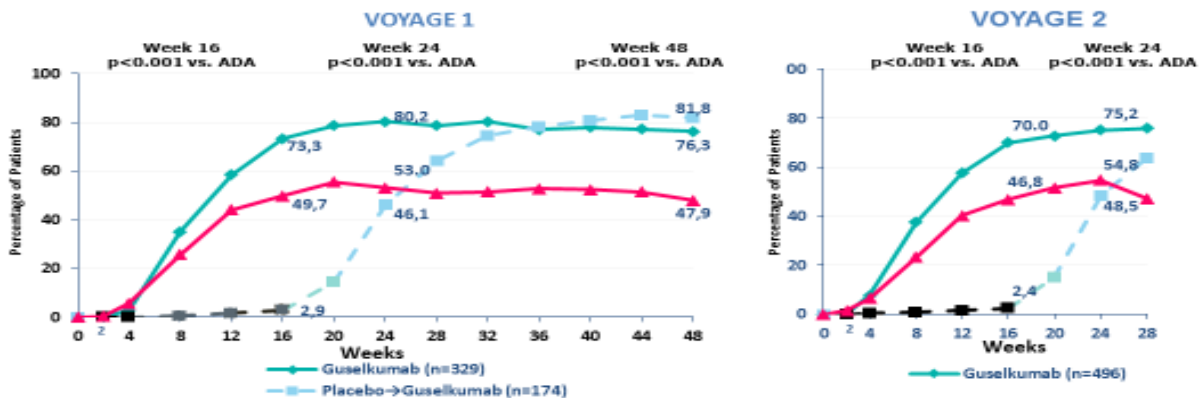
^b p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og adalimumab for de vigtigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligningerne mellem guselkumab og placebo for de co-primære endepunkter.

^d der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e p < 0,001 for sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

VOYAGE 1/VOYAGE 2: PASI 90 Over Time

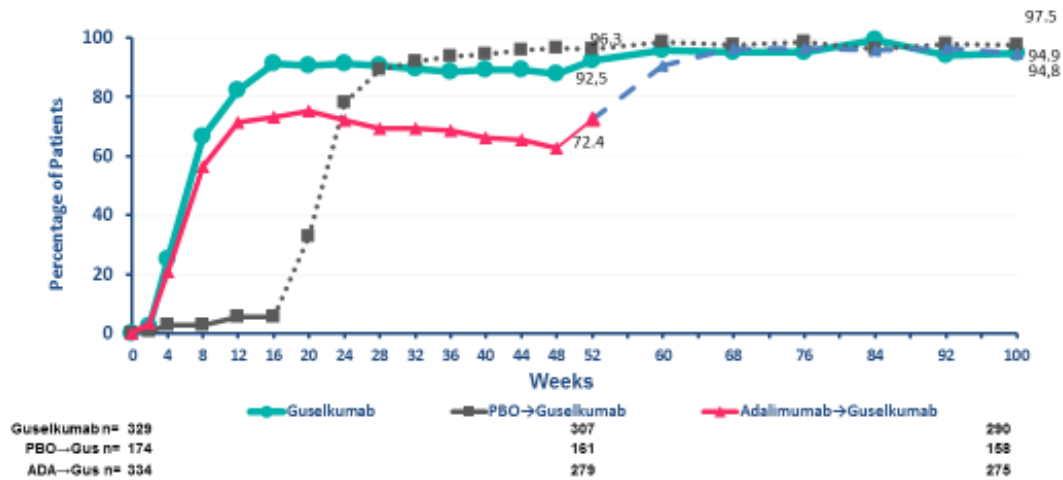


Figur 3: Procentdel af forsøgspersoner, som opnåede PASI90-respons til og med uge 48 for forsøgspersoner randomiseret i uge 0. VOYAGE 1 og 2

2-års opfølgning

Data, der beskriver andelen af patienter i VOYAGE1, der har opnået PASI75 efter 100 ugers behandling, blev præsenteret som late breaker abstract ved EADV2017⁵. For data fra uge 0-48 er NRI (non-responder imputation) anvendt og efter uge 48 anvendes TFR (treatment failure rules, dvs manglende værdier, erstattes ikke, men forbliver manglende). Af de 290 patienter, der havde været på guselkumab i alle 100 uger scorede 94,8% PASI75, af de 158 patienter, der skiftede fra placebo til guselkumab uge 16 scorede 97,5% PASI75 og de 275 patienter, der skiftede fra adalimumab uge 48 scorede 94,9% PASI75. Disse data forventes publiceret i peer-reviewed tidsskrifter Q1 2018. Resultaterne viser, at patienternes respons til guselkumab er stabilt over tid, og at patienter, der skifter fra adalimumab til guselkumab, opnår en betydelig behandlingsgevinst, der ligger over de 15 procentpoint, der anses for at repræsentere et klinisk patientrelevant mål.

Proportion of Patients Who Achieved PASI 75 Response, Hybrid (NRI data through Week 48, and then TFR beyond Week 48)(Week 0-100)



EADV 2017, late breaker session

Figure 4: 2 års data fra Voyage 1

Regional sygdom

I VOYAGE 1 og 2 blev der set signifikante forbedringer af psoriasis i hovedbund, på hænder og fødder, samt i negle (målt ved henholdsvis ss-IGA [Scalp-specific Investigator Global Assessment], hf-PGA [Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet], f-PGA [Fingernail Physician's Global Assessment] og NAPSI [Nail Psoriasis Severity Index]) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med patienter, der fik behandling med placebo, i uge 16 ($p < 0,001$, tabel 3). Guselkumab udviste bedre effekt end adalimumab ved psoriasis i hovedbund samt på hænder og fødder i uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1) ($p < 0,001$, med undtagelse af psoriasis på hænder og fødder i uge 24 [VOYAGE 2] og uge 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 3: Oversigt over respons for regional sygdom i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Uge 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Uge 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^e	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^e	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Uge 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^e	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^e	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Uge 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^e	46,9 (48,1) ^d

Data er opgivet som: Forbedring i procent, middeltal (SD)

- ^a Omfatter kun forsøgspersoner med ss-IGA-, f-PGA- eller hf-PGA-score ≥ 2 ved *baseline* eller NAPSI-score ved *baseline* > 0 .
- ^b Omfatter kun forsøgspersoner, som opnåede ≥ 2 -grad forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.
- ^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for det vigtigste sekundære endepunkt.
- ^d Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.
- ^e $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet / patientrapporterede resultater

I både VOYAGE 1 og 2 blev der observeret signifikant større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (Dermatology Life Quality Index) og i patientrapporterede psoriasis-symptomer (kløe, smerter, brændende fornemmelse, svie og en følelse af, at huden strammer) og -tegn (tør hud, revner, skæl, flagedannelse, rødmen og blødning) som målt ved PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo, i uge 16 (tabel 4). Forbedringen i patientrapporterede resultater blev opretholdt til og med uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1).

Merværdi målt på DLQI

Fagudvalget anser en DLQI score på 0 eller 1 som det ultimative behandlingsmål. Der er en signifikant forskel på andelen af patienter, der opnår DLQI scoren 0 eller 1 ved behandling med guselkumab vs adalimumab. Der er en forskel på mellem 18 og 22 procentpoint efter 24 ugers behandling og 23,6 procentpoint efter 48 ugers behandling. Således er fagudvalgets krav om mindst 15 procentpoint forskel mellem behandlingerne mødt, og guselkumab tilbyder en merværdi på patienternes livskvaliteten udtryk som DLQI 0 eller 1.

I VOYAGE 2 havde guselkumab-patienter signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helbredsrelateret livskvalitet, angst og depression, samt begrænsninger vedrørende erhvervsevne i uge 16 målt ved henholdsvis helbredsspørgeskemaet SF-36 (36-item Short Form), HADS

(Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire). Forbedringerne i SF-36, HADS og WLQ blev alle opretholdt til og med uge 48 blandt de forsøgspersoner, der blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling i uge 28.

Tabel 4: Oversigt over patientrapporterede resultater i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI, forsøgspersoner med baseline-score	170	322	328	248	495	247
Uge 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-symptom-score, forsøgspersoner med baseline-score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-score = 0, n (%)						
Uge 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-tegn-score, forsøgspersoner med baseline-score > 0	129	248	274	198	411	201
Tegn-score = 0, n (%)						
Uge 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

Forbedring i procent, middeltal (SD)

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b der blev ikke udført sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^c p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo for de vigtigste sekundære endepunkter.

Behandlingsophør under studiet.

VOYAGE 1:

7% færre patienter stoppede i forsøget i gruppen af patienter, der fik guselkumab i 48 uger (28/329 = 8,5%) vs patienter på adalimumab i 48 uger (52/334 = 15,6%). Grunde til behandlingsophør

- Guselkumab: 10 (3%) bivirkninger, 3 (0,9%) manglende effekt, 3 (0,9%) manglende follow-up, 5 (1,5%) manglende compliance, 4 (1,2%) patientens ønske, 1 (0,3%) protokol violation, 2 (0,6%) andre årsager.
- Adalimumab: 11 (3,3%) bivirkninger, 12 (3,6%) manglende effekt, 14 (4,1%) patients ønske, 6 (1,8%) manglede til follow-up, 4 (1,1%) manglende compliance, 1 protokol violation, 1 graviditet, 3 andre årsager

VOYAGE 2:

26 patienter (5%) ud af 496 randomiserede stoppede behandling med guselkumab i løbet af de første 28 uger. 3 procentpoint flere stoppede adalimumab behandling. 20 ud af 248 (8%).

Grunde til behandlingsophør:

- Guselkumab: 12 (2,4%) bivirkninger, 5 (1%) manglende opfølgning, 4 (0,8%) patient ønske, 1 (0,2%) manglende behandlings compliance, 3 (0,6%) protokol violations, 1 (0,2%) anden årsag.
- Adalimumab: 6 (2,4%) bivirkninger, 4 (1,6%) manglende effekt, 3 (1,2%) manglende follow-up, 5 (0,8%) manglende behandlings compliance, 2 (0,8%) protokol violation og 2 (0,8%) patient ønske.

Da kun 8-15 % af patienterne i hver gruppe udgår af studiet, har det ikke været muligt at opnå en klinisk relevant forskel (15 procentpoint) på denne parameter.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE)

Fagudvalget anser, at en absolut forskel på frekvensen af alvorlige uønskede hændelser skal være 5% for at være klinisk relevant. Det er ikke mulig at påvise en sådan forskel mellem adalimumab og guselkumab da der i VOYAGE 1 var henholdsvis 4,5% og 4,9% af patienterne, der oplevede mindst en SAE i løbet af de første 48 ugers behandling.

I VOYAGE 2 var frekvensen 3,6% i begge studiegrupper.

Subpopulationer

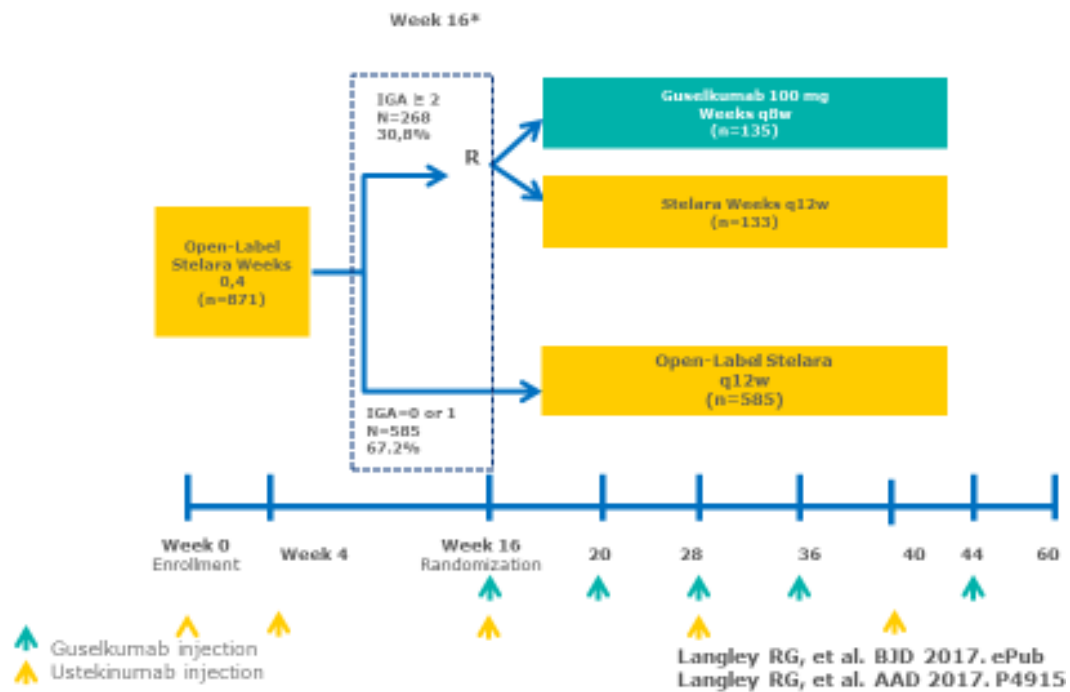
Det er velkendt, at lægemidler kan virke forskelligt i forskellige subpopulationer, således gives ustekinumab i to forskellige doseringer afhængig af patientens vægt. Følgende subpopulationer er blevet undersøgt i en pooled analyse af de 1829 patienter der indgik i VOYAGE 1 og 2⁶: a) Patienternes demografi ved baseline herunder vægt, b) Sygdommens sværhedsgrad ved baseline, herunder om patienten også havde psoriasisartrit, og c) Patienternes tidligere psoriasisbehandling.

For alle subpopulationer, undtagen for afroamerikanere, sås signifikant bedre effekt på de undersøgte parametre IGA 0/1 og IGA 0 af guselkumab end af adalimumab. I subpopulationen af afroamerikanere sås ingen forskel, men her er patientantallet lavt (12 vs 13). Patienterne, der blev behandlet med guselkumab opnåede bedre effekt (IGA 0/1 og IGA 0) sammenlignet med adalimumab i samtlige væggtkvarter, men det var mest udtalt i de patienter, der vejede 100 kg eller mere.

I patientpopulationen, der tillige havde PsA sås signifikant bedre effekt af guselkumab sammenlignet med adalimumab i lighed med alle andre subgrupper.

NAVIGATE

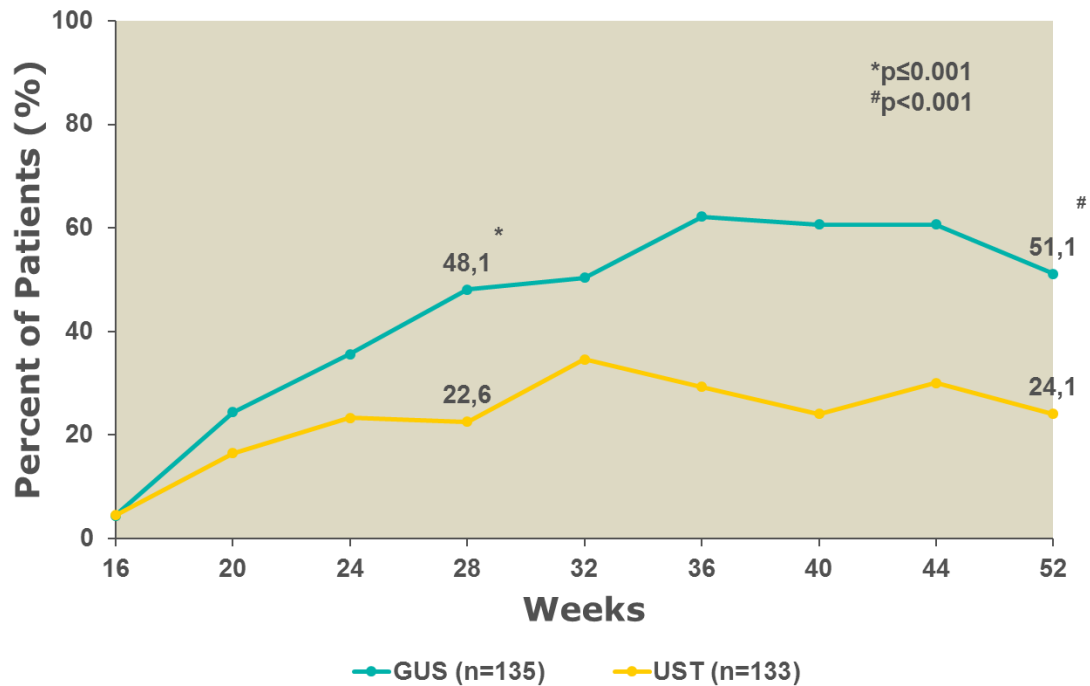
Ud over at sammenligne guselkumabs effekt i forhold til TNF-alfa hæmmeren adalimumab, er det også relevant at sammenligne guselkumab med en IL-12/IL-23-hæmmer. NAVIGATE-studiet undersøgte virkningen af guselkumab hos patienter, som havde et utilstrækkeligt respons på ustekinumab i uge 16⁷. Et utilfredsstillende respons var defineret som IGA ≥ 2 (dvs. som ikke opnåede responset „clear“ eller „minimal“). Alle indgående patienter i studiet (n = 871) fik ustekinumab (45 mg \leq 100 kg og 90 mg $>$ 100 kg) i uge 0 og 4. I uge 16 blev patienter med en IGA ≥ 2 -score randomiseret til enten at fortsætte med ustekinumab-behandling (n = 133) hver 12. uge eller at påbegynde guselkumab-behandling (n = 135) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge. Designet er illustreret figur 5. *Baseline*-karakteristika for randomiserede forsøgspersoner var stort set de samme som dem, der blev observeret i VOYAGE 1 og 2.



Figur 5: Design NAVIGATE study

Efter randomisering var det primære endepunkt antallet af besøg mellem uge 12 og 24, hvor patienterne opnåede en IGA-score 0/1 samt havde ≥ 2 graders forbedring. Patienterne blev undersøgt hver 4. uge ved i alt fire besøg. Blandt de patienter, der havde utilstrækkeligt respons på ustekinumab på tidspunktet for randomisering, blev der observeret signifikant større forbedring i virkningen hos patienter, som skiftede til guselkumab-behandling, sammenlignet med patienter, som fortsatte med ustekinumab-behandling. Mellem 12 og 24 uger efter randomisering opnåede guselkumab-patienterne en IGA-score 0/1 med ≥ 2 graders forbedring dobbelt så hyppigt som ustekinumab-patienterne (middeltal henholdsvis 1,5 *versus* 0,7 besøg, $p < 0,001$). En større andel af guselkumab-patienterne sammenlignet med ustekinumab-patienterne opnåede desuden en IGA-score 0/1 og ≥ 2 graders forbedring (henholdsvis 31,1 % *versus* 14,3 %; $p = 0,001$) og et PASI90-respons (48% *versus* 23%; $p < 0,001$). Forskelle i responsrater mellem patienter, der blev behandlet med henholdsvis guselkumab og ustekinumab, blev set fra 4 uger efter randomisering (henholdsvis 11,1 % og 9,0 %), og de nåede maksimum 24 uger efter randomisering (se figur 6). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 6: Procentdel af forsøgspersoner, som opnåede PASI90 fra uge 16 til 52. NAVIGATE. Adapted fra Langley et al.



Klinisk merværdi ved skift til guselkumab for patienter med inadækvat respons til ustekinumab

20 uger efter randomisering af ustekinumab inadækvate respondenter i NAVIGATE blev der observeret forskel mellem guselkumab- og ustekinumab gruppen på 25 procentpoint for parameteren PASI90. Fagudvalgets krav om mindst 15 procentpoint forskel mellem behandlingerne er mødt, og guselkumab tilbyder en merværdi på PASI90 scoren, for de patienter, der svarer inadækvat på ustekinumab. Dette indikerer, at et skifte fra en IL-12/23 hæmmer, der binder til p40 subuniten til en IL-23 hæmmer, der binder selektivt til p19 kan give en behandlingsgevinst.

Multivariabel logistisk regressions analyse

Der er ikke udført et decideret head-to-head studie mellem guselkumab og ustekinumab patienter. For at kunne foretage en sammenligning af guselkumab og ustekinumab i en bredere population har Janssen udført en multivariabel logistisk regressions analyse udført ved hjælp af individuelle patient data (IPD) for at estimere den justerede sammenligning af effekten mellem guselkumab og ustekinumab ved at redegøre for forskel mellem patienter.⁸ Arbejdet blev præsenteret som en poster ved ISPOR 20th Annual European Congress Glasgow, Scotland November, 2017.

Baseret på den multivariable regressionsanalyse, der justerer for forskel i behandling, er sandsynligheden for at opnå PASI90 respons signifikant højere for guselkumab ved samtlige studiebesøg fra uge 16 (OR= 2.70 [2.17 ;3.33] op til uge 40 (OR= 2.38 [1.85 ;3.03]) (alle p< 0.0001).

Det forudberegnete sandsynlighed for at opnå PASI90 uge 40 for alle guselkumab behandlede patienter var 76.5%, versus 57.7% for ustekinumab baseret på NAVIGATE data. Altså opnås en absolut forskel på 18,8%.

Farmakokinetiske egenskaber

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for guselkumab:

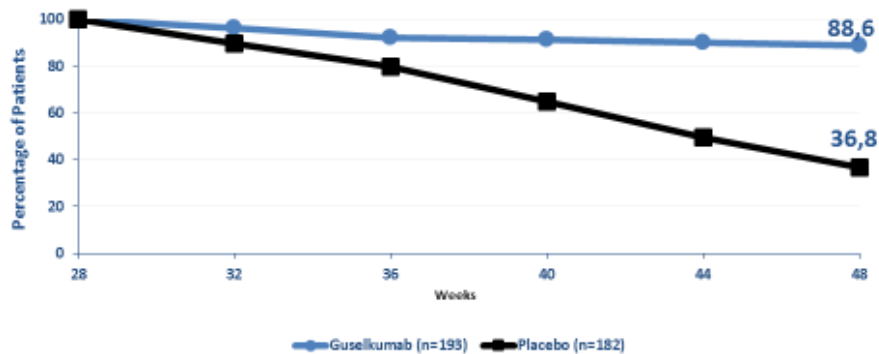
- Mulighed for behandlingspause
- Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse
- Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig maksimal (\pm SD) serumkoncentration (C_{max}) på $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ ca. 5,5 dage efter dosering. *Steady-state* serumkoncentration af guselkumab blev opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige (\pm SD) laveste serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ og $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$ ¹. Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne.¹

Behandlingspause

I VOYAGE 2 blev guselkumab patienter, der efter 28 ugers behandling opnåede PASI90 eller bedre, randomiseret til enten at forsætte i aktiv behandling eller blive skiftet til placebo. Når og hvis patienten mistede respons, defineret som et tab af 50% af deres PASI reduktion i uge 28, startede patienten på guselkumab 100 mg, efterfulgt af injektion 4 uger senere og derefter hver 8. uge, uanset om patienten tidligere havde tilhørt guselkumab- eller adalimumab-armen. Mediantiden for patienter der havde fået stoppet behandlingen til de havde tabt deres PASI90-respons var 15 uger (23 uger efter sidste guselkumab dosering). Ved uge 48 havde 88,6% af patienterne i vedligeholdelsesgruppen bibeholdt deres PASI90-respons, mens det samme gjorde sig gældende for 36,8% i gruppen hvor behandlingen var seponeret. Således var der signifikant forskel på de to gruppers kliniske respons (PASI og IGA) $p > 0,001$.⁴ (Figur 7).

Percent of Patients Maintaining PASI 90 Response; Patients Randomized at Week 28



Figur 7

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Doseringen af guselkumab er valgt ud fra erfaringerne i dose-range studier, hvor 15 til 200 mg guselkumab blev testet med forskelligt doseringsinterval.⁹ Dosisregimer der var lavere end 100 mg hver 8. uge var altid mindre effektive og dosisregimet 200 mg hver 12. uge gav ingen øget fordel i forhold til 100 mg hver 8. uge¹⁰. Baseret på en klar dosis-respons og et ønske om at opretholde en gennemsnitlig trough serumkoncentration på $\geq 0.67 \mu\text{g/ml}$ i hovedparten af patienterne således af et højt effektniveau kunne opnås i fase 3 studierne blev en dosering på 100 mg uge 0, 4 og hver 8. uge herefter blev anset for at den dosering, der gav bedste forhold mellem effekt og sikkerhed.¹⁰

Når hver 8. uge regimet sammenlignes med hver 12. uge regimet, sås et tab af effekt i mod slutningen af hvert dosisinterval. Det blev derfor konkluderet at en mere vedvarende effekt af behandlingen bedst kunne opnås ved dosering hver 8. uge.¹⁰

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Guselkumabs farmakokinetiske (PK) egenskaber i patienter med moderat til svær psoriasis blev blandt andet undersøgt i et fase II-studie. Guselkumab udviser lineær PK ved gentagende subkutane injektioner for doser mellem 15 til 200 mg. Serum guselkumab-koncentration kom i steady state efter 16 ugers behandling for alle doser. I alle behandlingsgrupper bibeholdtes såvel median- og gennemsnitsværdien af trough-level stabil frem til uge 52. For at sikre hurtigt indsættende effekt blev en ekstra dosis givet uge 4, før patienten overgår til vedligeholdelsesdoseringen hver 8. uge. Ved dosering uge 4 kan der således maksimalt være tale om en fordobling af serumkoncentration (hvis man så bort fra halveringstiden på 17 dage). Vedligeholdelsesinjektionerne hver 8. uge gives med et interval på mindst 3 halveringstider. Der er ikke evidens for hverken opbygning af guselkumab-koncentration over tid eller tegn på meget høje initialkoncentrationer, der svinder over tid¹⁰.

Effekt i psoriasisarthritis

Guselkumab har opnået godkendelse til anvendelse i plaque-psoriasis. Der pågår kliniske undersøgelser af effekten af Guselkumab i PsA.¹¹

Konklusion

Guselkumab er signifikant bedre end placebo og adalimumab til at reducere psoriasis symptomer, patient rapporterede gener og den indflydelse psoriasis har på patienternes livskvalitet. Forskellen er statistisk signifikant, og opfylder fagudvalget krav til klinisk relevans.

Adalimumab, der i dag er en del af standardbehandlingen og ligestillet med ustekinumab, ixekizumab og secukinumab, reducerer patienternes psoriasis symptomer med 75% hos 6 ud af 10 patienter, hvorimod guselkumab i knap 9 ud af 10 patienter opnår en 75% reduktion af psoriasis symptomer, hvilket anses for at være en klinisk relevant merværdi.¹⁰

Der foreligger sammenlignende undersøgelser af guselkumabs effekt i forhold til en TNF-alfa-hæmmer og til en IL-12/IL-23 hæmmer. Janssen har initieret et studie, hvor guselkumab testes head to head med secukinumab til behandling af plak-psoriasis med henblik på at vise superioritet over for en IL-17-hæmmer. De initiale resultater forventes i slutningen af 2018¹².

Ved sammenligning af guselkumab med nuværende første linjebehandling ses, at Guselkumab er 18 til 27 procentpoint bedre på de ønskede effektparametre. Der er ikke nogen forskel på parametrene "Alvorlige uønskede hændelser" eller grunde til behandlingsophør.

Systematisk litteratursøgning

Et systematisk litteratur review (SLR) blev udført under kriterierne skitseret af Medinrådets Fagudvalg for at identificere randomiserede kliniske studier omhandlende virkningen og sikkerheden af guselkumab og enten adalimumab eller ustekinumab hos patienter med moderat til alvorlig plak-psoriasis.

Metode

Litteratur søgning

Litteratursøgningen er blevet udført via Ovid platformen, Ovid MEDLINE, inklusiv Epub før print, Embase, og Cochrane Central Register for Kontrollerede Studier. Søgestrategien brugte en kombination af søgetermer fx "psoriasis", "ustekinumab", "adalimumab" og fri tekst fx. "psoriatic epidermis, guselkumab, Humira). Søgetermer og syntaks blev justeret mellem de forskellige databaser. Ingen sprog eller dato restriktion blev anvendt.

Den fulde søgestrategi er vedlagt i Appendix A.

Valg af studier

Den systematiske litteratursøgning fokuserede på randomiserede kliniske studier med voksne patienter med moderat til svær plak-psoriasis, som blev behandlet med guselkumab og adalimumab eller ustekinumab. En pre-specificerede inklusions- og eksklusions kriterier blev brugt til at identificere studier relevante for inklusion under dette review se **Tabel 5**.

Table 5: Resumé af inklusions- og eksklusions kriterierne for litteratur søgningen.

Item	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plak-psoriasis.	Patient populationer der ekskluderede psoriatic arthritis patienter
Intervention	Guselkumab/Tremfya <ul style="list-style-type: none">• 100 mg subkutant ved uge 0, 4, herefter hver 8. uge	Behandlings/doserings regimer udover de erklærede
Comparators	Adalimumab/Humira <ul style="list-style-type: none">• 80 mg subkutant, herefter 40 mg hver anden uge , startende en uge efter første dose Ustekinumab/Stelara <ul style="list-style-type: none">• 45 mg subkutant ved uge 0 and 4, herefter hver 12. uge• 90 mg subkutant ved uge 0 and 4, herefter hver 12. uge• 45 mg ved <100 kg eller 90 mg ved ≥ 100kg, subkutant ved uge 0 and 4, herefter hver 12. uge	Behandlings/doserings regimer udover de erklærede
Outcomes	Any outcome	--
Study Design	Randomiserede kliniske studier Engelsk sprog	Andre studie designs (fx, observational, reviews, etc.) Studier der rapporterede poolede randomiserede kliniske studie data Ikke-Engelske Randomiserede kliniske studier

Efter fjernelse af dobbelt citater blev abstracts screenet af to uafhængige korrekturlæsere ved anvendelse af de forud specificerede kriterier. Eventuelle uoverensstemmelser mellem de to korrekturlæsere, der ikke kunne løses ved konsensus, blev henvist til og besluttet af en tredje korrekturlæser, inden de fortsatte til fuldtekstevaluering. I fuldtekst screeningsfasen blev fuldtekst artikler gennemgået af to korrekturlæsere, og den samme proces blev fulgt for eventuelle uoverensstemmelser. Screeningen blev udført i DistillerSR (Evidence Partners, Ontario, Canada) ved både titel og abstracts screeningsfase og fuldtekst screeningsfase.

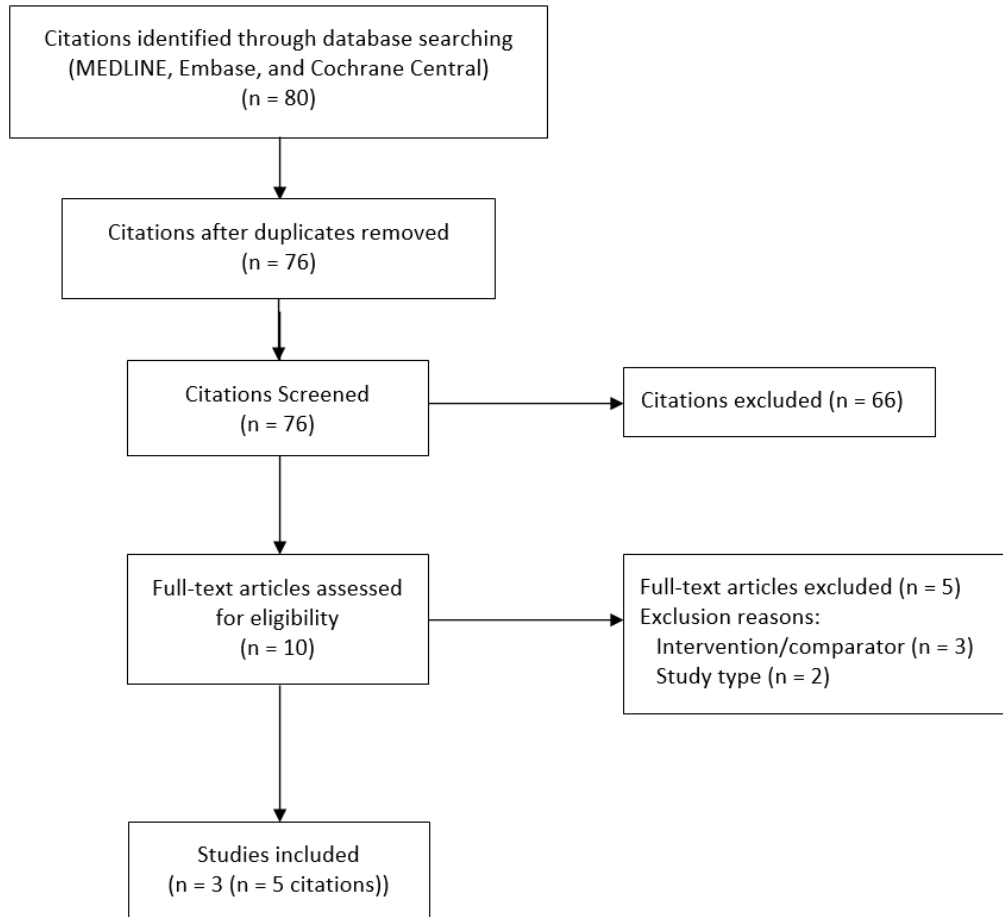
Resultater

Resumé af søgeresultater

Litteratursøgningen identificerede 76 citationer efter dubletter blev fjernet. Af disse blev 66 udelukket fra titel- og abstracts screeningsfasen, fordi de ikke opfyldte de forud specificerede inklusionskriterier. Blandt de 10 resterende blev fem udelukket fra fuldtekst screeningsfasen, og fem citationer, der rapporterede om tre forsøg, blev inkluderet i reviewet. Det foretrukne rapporteringselement til

systematiske reviews og meta-analyser (PRISMA) flowdiagram for udvælgelsen af studier er præsenteret i figur 8

Figure 8: PRISMA flow diagram of study selection



KEY: n =number.

Oversigt over studier

Oversigt over inkluderede studier

En detaljeret liste over de inkluderede undersøgelser findes i tabel 6. Tre studier blev medtaget i reviewet. De inkluderede studier var fase III forsøg. To af forsøgene, VOYAGE 1 og VOYAGE 2, omfattede guselkumab og adalimumab som behandlinger, og det tredje forsøg, NAVIGATE, omfattede guselkumab og ustekinumab. To af de medfølgende citater var abstrakter associeret med et af de inkluderede studier, VOYAGE 1.

Tabel 6: Studier inkluderede I fuldtekst sceningsfasen

Første Forfatter, Publikations Dato	Studie Navn NCT #	Type Publikation	Citation
Blauvelt ⁷ , 2016	VOYAGE 1 NCT02207231	Fuldtekst	Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017. 76(3):405-417.
Blauvelt, 2017	VOYAGE 1 NCT02207231	Abstract	Blauvelt A, Papp K, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy of guselkumab within specific body regions in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the phase 3-VOYAGE 1 study. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> . 2017. 58:40.
Branigan, 2017	VOYAGE 1 NCT02207231	Abstract	Branigan PJ, Liu X, Chen Y, Ma K, Scott B, et al. Guselkumab attenuates disease- and mechanism-related biomarkers in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> . 2017. 5(Supplement 1):S51.
Reich ⁸ , 2017	VOYAGE 2 NCT02207231	Fuldtekst	Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017. 76(3):418-431.
Langley ⁹ , 2017	NAVIGATE NCT02203032	Fuldtekst	Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2017. Jun 21.

KEY: NCT = National Clinical Trial.

Oversigt over ekskluderede studier

En detaljeret liste over de citationer, der er ekskluderede fra fuldtekst screeningsfasen og årsagerne til ekskludering, findes i tabel 7. Fem citationer blev ekskluderet. Årsagerne til eksklusion var: studietype for to af citaterne, og intervention / komparator for tre af citaterne.

Tabel 7: Ekskluderede studier fra fuldtekst screeningsfasen

Citation	Årsagerne til eksklusion
Callis-Duffin K, Gordon K, Wasfi Y, Shen YK. A phase 2 multicenter, randomized, placebo- and active-comparator controlled, dose-ranging trial to evaluate guselkumab for the treatment of patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (X-PLORE). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2014. 70(5 Supplement 1):AB162.	Intervention/komparator <ul style="list-style-type: none"> Guselkumab doseringen brugt I dette fase II studie var ikke den samme som den der blev brugt I fase III studierne, ej heller den godkendte dosering ved EMA.
Diels J, Thilakarathne P, Schubert A, McElligott S. Comparing efficacy of guselkumab versus ustekinumab in moderate to severe psoriasis patients: An adjusted comparison based on VOYAGE 1&2 and navigate trials. <i>Value in Health</i> . 2017. 20(9):A544.	Studie type <ul style="list-style-type: none"> Dette studie poolede guselkumab VOYAGE 1 og VOYAGE 2 studierne for videre analyse
Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015. 373(2):136-144.	Intervention/komparator <ul style="list-style-type: none"> Guselkumab doseringen brugt I dette fase II studie var ikke den samme som den der blev brugt I fase III studierne, ej heller den godkendte dosering ved EMA.
Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A pooled analysis of the Phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2017. Sep 22.	Studie type <ul style="list-style-type: none"> Dette studie poolede guselkumab VOYAGE 1 og VOYAGE 2 studierne for videre analyse; det rapporterer ikke studiedata separat

<p>Vender R, Gordon KB, Duffin KC, Bissonette R, Prinz JC, et al. Comparison of guselkumab with placebo and adalimumab on health-related quality of life in a phase 2b clinical trial X-PLORE. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2016. 74:(5 Supplement 1):AB241.</p>	<p>Intervention/komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab doseringen brugt I dette fase II studie var ikke den samme som den der blev brugt I fase III studierne, ej heller den godkendte dosering ved EMA.
--	---

KEY: EMA = European Medicines Agency.

Opsummering

Medicinerådets forespørgsel omfattede to databaser MEDLINE og CENTRAL og inkludering af både guselkumab og adalimumab samt deres varemærkeregistrerede navne. En informationsspecialist udførte den ønskede søgning, og ved at gøre det, blev det foreslået at tilføje Embase som en ekstra database, fordi det ville være nyttigt at identificere citater baseret på lægemiddelnavne. Forespørgslen efter en søgning, der omfattede begge lægemiddelnavne ved hjælp af "AND", kan begrænse resultaterne af søgningen, fordi undersøgelser måske ikke indeholder ordet for de to stoffer. En sådan søgning vil kun opdage de citationer indekseret med begge stoffer. Ustekinumab blev tilføjet til søgningen, fordi det også var en komparator i forsøg med guselkumab. Derfor blev den anmodede søgning ændret lidt for at undgå risikoen for manglende relevante undersøgelser.

Generelt identificerede den systematiske litteratursøgning tre randomiserede kliniske studier, der undersøgte virkningen og sikkerheden af guselkumab og enten adalimumab eller ustekinumab hos patienter med moderat til alvorlig plak-psoriasis.

Appendix A

Søge Strategi

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2017>, Embase <1988 to 2017 Week 47>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>
Search Strategy:

-
- 1 Psoriasis/ (80608)
 - 2 (psoriasiform adj (dermatosis or dermatitis or lesion* or rash*)).mp. (772)
 - 3 (psoriasis or psoriasises or psoriasis).mp. (106258)
 - 4 (psoriatic adj (skin or epidermis)).mp. (5151)
 - 5 or/1-4 [PSORIASIS] (106619)
 - 6 (antipsoriasis or anti-psoriasis or antipsoriatic* or anti-psoriatic*).mp. (3234)
 - 7 5 or 6 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS] (107000)
 - 8 (guselkumab or cnto 1959 or cnto1959 or tremfya or UNII-089658A12D).mp. (256)
 - 9 Ustekinumab/ (4731)
 - 10 (ustekinumab or cnto1275 or cnto 1275 or stelara or UNII-FU77B4U5Z0).mp. (5687)
 - 11 Adalimumab/ (30503)
 - 12 (adalimumab or amjevita or humira or D2E7 or trudexa).mp. (34565)
 - 13 or/9-12 [USTEKINUMAB, ADALIMUMAB] (37468)
 - 14 8 and 13 [GUS, USTE, ADAL] (196)
 - 15 7 and 14 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS - GUS, USTE, ADAL] (170)
 - 16 (controlled clinical trial or randomized controlled trial or pragmatic clinical trial).pt. (1120144)
 - 17 clinical trials as topic.sh. (230205)
 - 18 Randomized Controlled Trials as Topic/ (206942)
 - 19 (randomi#ed or randomi#ation* or randomly or RCT? or placebo*).tw,kf. (2613320)
 - 20 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj (mask* or blind* or dumm*)).tw,kf. (542296)
 - 21 trial.ti. (616237)
 - 22 or/16-21 [RCT FILTER] (3351290)
 - 23 15 and 22 (60)
 - 24 Clinical Trial, Phase II/ (33325)
 - 25 Clinical Trial, Phase III/ (15646)
 - 26 ((phase II or phase 2 or phase III or phase 3) adj2 (trial or trials)).tw,kf. (129643)
 - 27 or/24-26 [PHASE II-III TRIAL FILTER] (161811)
 - 28 15 and 27 (28)
 - 29 23 or 28 [RCTS, PHASE II-III TRIALS] (69)
 - 30 exp Animals/ not (exp Animals/ and Humans/) (13815869)
 - 31 29 not 30 [ANIMAL-ONLY REMOVED] (57)
 - 32 (comment or editorial or interview or news or newspaper article).pt. (1813786)
 - 33 (letter not (letter and randomized controlled trial)).pt. (1904159)
 - 34 31 not (32 or 33) [OPINION PIECES REMOVED] (57)
 - 35 34 use ppez [MEDLINE RECORDS] (18)
 - 36 psoriasis/ or psoriasis vulgaris/ (85552)
 - 37 (psoriasiform adj (dermatosis or dermatitis or lesion* or rash*)).mp. (772)
 - 38 (psoriasis or psoriasises or psoriasis).mp. (106258)
 - 39 (psoriatic adj (skin or epidermis)).mp. (5151)

40 or/36-39 [PSORIASIS] (106619)
41 antipsoriasis agent/ (1303)
42 (antipsoriasis or anti-psoriasis or antipsoriatic* or anti-psoriatic*).mp. (3234)
43 41 or 42 [ANTI-PSORIASIS] (3234)
44 40 or 43 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS] (107000)
45 guselkumab/ (159)
46 (guselkumab or cnto 1959 or cnto1959 or tremfya or UNII-089658A12D).mp. (256)
47 45 or 46 [GUSELKUMAB] (256)
48 ustekinumab/ (4731)
49 (ustekinumab or cnto1275 or cnto 1275 or stelara or UNII-FU77B4U5Z0).mp. (5687)
50 adalimumab/ (30503)
51 (adalimumab or amjevita or humira or D2E7 or trudexa).mp. (34565)
52 or/48-51 [USTEKINUMAB, ADALIMUMAB] (37468)
53 47 and 52 [GUSELKUMAB AND (USTEKINUMAB OR ADALIMUMAB)] (196)
54 44 and 53 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS - GUS, USTE, ADAL] (170)
55 randomized controlled trial/ or controlled clinical trial/ (1239206)
56 exp "clinical trial (topic)"/ (259723)
57 (randomi#ed or randomi#ation* or randomly or RCT\$1 or placebo*).tw,kw. (2626225)
58 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj (mask* or blind* or dumm*)).tw,kw. (553124)
59 trial.ti. (616237)
60 or/55-59 [RCT FILTER] (3390290)
61 54 and 60 (95)
62 phase 2 clinical trial/ (62877)
63 phase 3 clinical trial/ (31234)
64 ((phase II or phase 2 or phase III or phase 3) adj2 (trial or trials)).tw,kw. (138156)
65 or/62-64 [PHASE II-III TRIAL FILTER] (192385)
66 54 and 65 (40)
67 61 or 66 [RCTS, PHASE II-III TRIALS] (105)
68 exp animal experimentation/ or exp animal model/ or exp animal experiment/ or nonhuman/ or
exp vertebrate/ (43195297)
69 exp human/ or exp human experimentation/ or exp human experiment/ (34731387)
70 68 not 69 (8465108)
71 67 not 70 [ANIMAL-ONLY REMOVED] (105)
72 editorial.pt. (994728)
73 letter.pt. not (letter.pt. and randomized controlled trial/) (1904196)
74 71 not (72 or 73) [OPINION PIECES REMOVED] (105)
75 74 use emed [EMBASE RECORDS] (77)
76 Psoriasis/ (80608)
77 (psoriasiform adj (dermatosis or dermatitis or lesion* or rash*)).ti,ab,kw. (768)
78 (psoriasis or psoriasisises or psoriasis).ti,ab,kw. (84273)
79 (psoriatic adj (skin or epidermis)).ti,ab,kw. (5150)
80 or/76-79 [PSORIASIS] (105216)
81 (antipsoriasis or anti-psoriasis or antipsoriatic* or anti-psoriatic*).ti,ab,kw. (2291)
82 80 or 81 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS] (105481)
83 (guselkumab or cnto 1959 or cnto1959 or tremfya or UNII-089658A12D).ti,ab,kw. (124)
84 Ustekinumab/ (4731)
85 (ustekinumab or cnto1275 or cnto 1275 or stelara or UNII-FU77B4U5Z0).ti,ab,kw. (3602)
86 Adalimumab/ (30503)

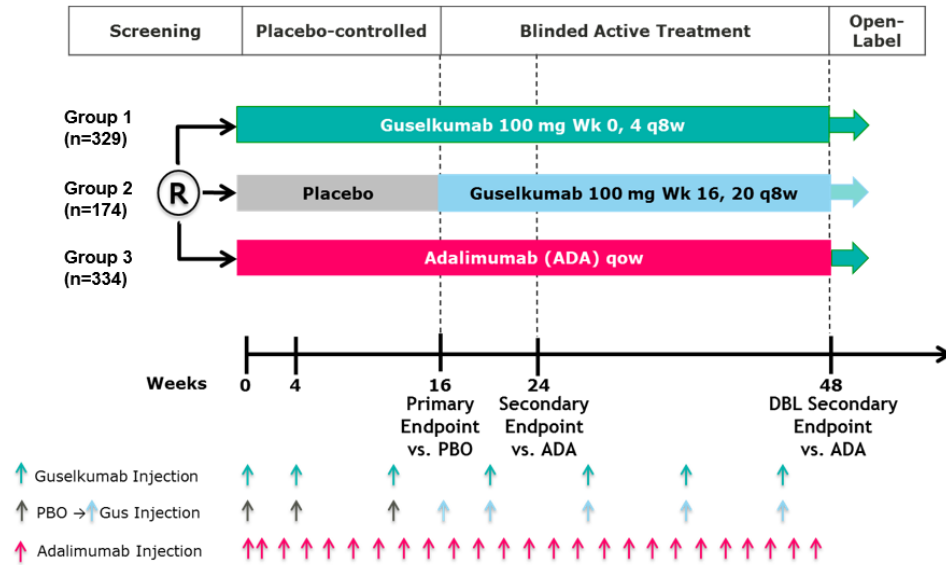
- 87 (adalimumab or amjevita or humira or D2E7 or trudexa).ti,ab,kw. (20418)
- 88 or/84-87 [USTEKINUMAB, ADALIMUMAB] (37257)
- 89 83 and 88 [GUSELKUMAB AND (USTEKINUMAB OR ADALIMUMAB)] (79)
- 90 82 and 89 [PSORIASIS/ANTI-PSORIASIS - GUS, USTE, ADAL] (71)
- 91 90 use cctr [CENTRAL RECORDS] (12)
- 92 35 or 75 or 91 [ALL DATABASES] (107)
- 93 remove duplicates from 92 (80) [TOTAL UNIQUE RECORDS]
- 94 93 use ppez [MEDLINE UNIQUE RECORDS] (15)
- 95 93 use emed [EMBASE UNIQUE RECORDS] (61)
- 96 93 use cctr [CENTRAL RECORDS] (4)

Referencer:

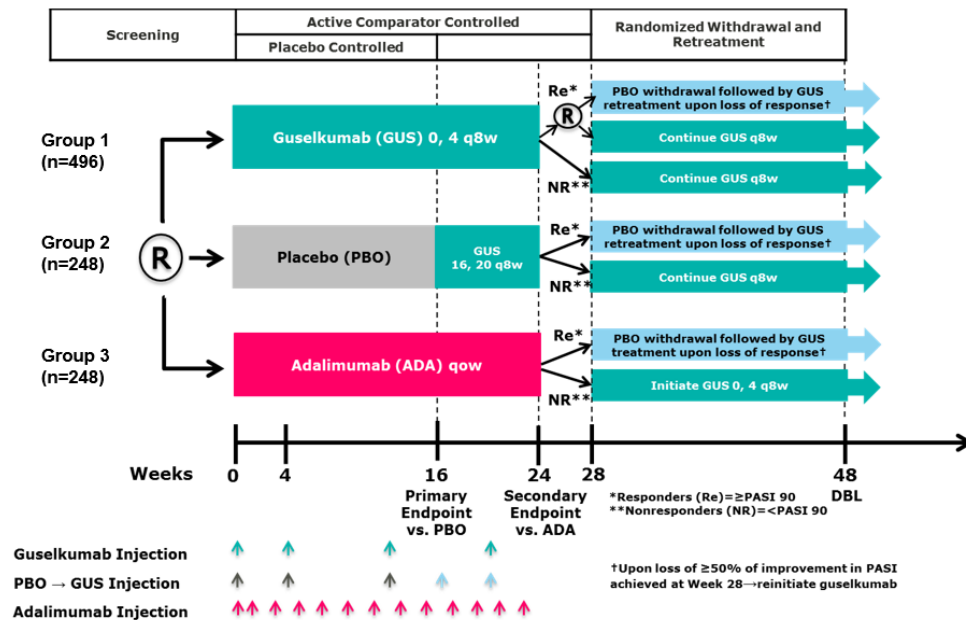
- ¹ Produktresumé SmPC for Tremfya november 2017
- ² DERM BIO report, September 2017.
- ³ Blauvelt A *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. Epub 2017 Jan 2
- ⁴ Reich K *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017 Jan 2.
- ⁵ Griffiths CEM, poster EADV, Geneva 2017.
- ⁶ Gordon KB *et al* Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A pooled analysis of the Phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies
Br J Dermatol. 2017 Sep 22. doi: 10.1111/bjd.16008. [Epub ahead of print]
- ⁷ Langley RG. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2017 Jun 21. doi: 10.1111/bjd.15750. [Epub ahead of print]
- ⁸ Diels J, Thilakarathne P, Schubert A, McElligott S; ‘COMPARING EFFICACY OF GUSELKUMAB VERSUS USTEKINUMAB IN MODERATE TO SEVERE PSORIASIS PATIENTS : AN ADJUSTED COMPARISON BASED ON VOYAGE 1&2 AND NAVIGATE TRIALS’ ; PSY4; ISPOR 20th Annual European Congress Glasgow, Scotland November, 2017
- ⁹ Gordon et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine,* The.2015;373(2):136-144
- ¹⁰ 14 September 2017 EMA/CHMP/556820/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use
- ¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=arthritis&term=guselkumab&cntry1=&state1=&recrs=> (PsA + guselkumab trials in clinicaltrials.gov)
- ¹² NCT03090100 clinicaltrials.gov

Figurer tilsendt Medicinrådets sekretariat til brug i vurderingsrapporten

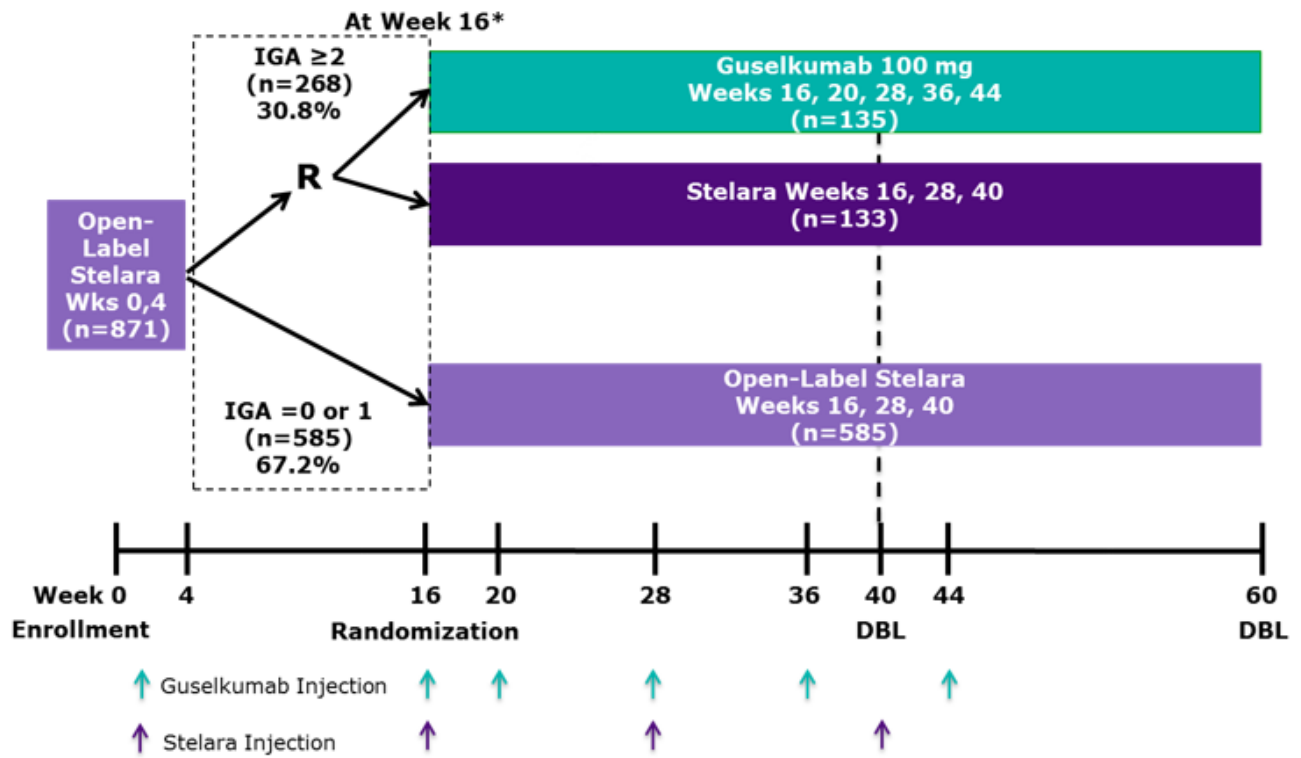
VOYAGE 1 Study Design



VOYAGE 2 Study Design



Navigate Study Design



Langley RG, et al. BJD 2017. ePub
 Langley RG, et al. AAD 2017. P4915

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis

Handelsnavn	Tremfya
Generisk navn	Guselkumab
Firma	Janssen-Cilag A/S
ATC-kode	L04AC
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof rettet mod interleukin (IL)-23
Administration/dosis	Subkutan injektion 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	30. januar 2018 30. januar 2018 14291 1.0

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af guselkumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

Selvom der er konstateret en vigtig klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

BSA:	Body Surface Area
CI:	Konfidensinterval
Dermbio:	National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
IGA:	Investigator Global Assessment
IL:	Interleukin
PASI:	Psoriasis Area Severity Index
RR:	Relativ risiko
SAE:	Serious Adverse Event dvs. alvorlig uønsket hændelse

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling	7
6	Klinisk merværdi	7
6.1	Klinisk spørgsmål	7
6.1.1	Gennemgang af studier	7
6.1.2	Resultater og vurdering.....	11
6.1.3	Evidensens kvalitet	15
7	Andre overvejelser	16
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
10	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
11	Referencer	18
12	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
13	Bilag 2 GRADE evidensprofiler.....	21
13.1	Risiko for bias til brug i GRADE evaluering	21
13.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab.....	23

1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af guselkumab sammenlignet med adalimumab (adalimumab er aktuelt ligestillet med ustekinumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger) med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale guselkumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra Janssen-Cilag A/S og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Medicinrådets endelige anbefaling vedr. ibrugtagning af guselkumab.

2 Baggrund

Moderat til svær plaque psoriasis

I Danmark får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af deres levetid. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 80 %) [1,2]. Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis. Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10 eller patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" [3,4]. Bedømt på Dermibios seneste årsrapport (2015) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2015 var der registreret 3053 patienter fra 42 indberettende hospitaler og praksisser i Danmark [5]. Ca. 40 % af behandlingsregimerne afbrydes, hvor manglende behandlingseffekt er den primære årsag [6]. Desuden ses en del bivirkninger ved behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler, hvorunder øget infektionstendens er den hyppigst forekommende. Opgørelsen af bivirkninger er dog vanskeliggjort af, at patientgruppen har en række komorbiditeter herunder øget infektionstendens [5,7]. Det forventede antal patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, er på landsplan ca. 100 nye patienter per år. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har psoriasisartropati (PsA). Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [7]. I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette er blandt andet grundet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [8]; livskvalitetsundersøgelser har vist, at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [8]. Psoriasis forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder.

Anvendelse af guselkumab

Guselkumab (Tremfya) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge). Lægemidlet er beregnet til anvendelse under tilsyn af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af psoriasis. Såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv foretage injektionerne efter oplæring i subkutan injektionsteknik. Det aktive stof guselkumab er et monoklonalt antistof (mAb), der virker ved at binde 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. Guselkumab adskiller sig fra eksisterende behandlinger ved at binde specifikt til cytokinet IL-23 i stedet for at binde sig til både IL-12 og IL-23. Guselkumab er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati [9].

3 Metode

Medicinrådet har den 1. december 2017 modtaget den endelige ansøgning fra Janssen-Cilag A/S.

Medicinrådets sekretariat har kvalitetsvurderet ansøgningen. Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling", som blev godkendt i Medicinrådet den 17. november 2017.

Ansøger har indsendt data fra tre randomiserede, dobbeltblindende, kontrollerede fase 3-studier. VOYAGE 1, VOYAGE 2 samt NAVIGATE. VOYAGE 1 og VOYAGE 2 er studier med direkte sammenligning til komparator (adalimumab) frem til hhv. 48 og 24 uger. I VOYAGE 2 bliver patienterne efter 28 uger re-randomiseret afhængigt af behandlingsrespons, hvorefter studiet forløber til uge 48. Fagudvalget har præspecificeret i protokollen, at der ønskes data med længst mulig opfølgningstid, hvorfor Medicinrådet alene har anvendt de ekstraherede data fra VOYAGE 1 til kategorisering af merværdi for de i protokollen angivne effektmål for den totale population: voksne (≥ 18 år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.

For subpopulationen, som omfatter patienter, der har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 target, har ansøger indsendt data fra NAVIGATE-studiet, da dette studie inkluderer patienter, som har svigtet på ustekinumab, og som derefter bliver behandlet med guselkumab. Dette studie kan dog ikke fuldt besvare det kliniske spørgsmål. Til besvarelse af fagudvalgets øvrige overvejelser vedrørende mulighed for behandlingspause har ansøger anvendt data fra VOYAGE 2-studiet. Ansøger har i den endelige ansøgning også indsendt et abstract, som ikke er medtaget i vurderingen.

Medicinrådet har desuden konsulteret studieregistreringen på clinicaltrials.gov (NCT02207231) samt data i EPAR'en.

I forbindelse med litteratursøgningen har ansøger valgt at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper samt publikationstyper, hvilket er en indskrænkning ift. søgetermer angivet i protokollen. Medicinrådet har dog tiltro til, at ansøger har fundet de studier, der findes, med direkte sammenligning af intervention og komparator.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for guselkumab, hvilket har resulteret i inklusion af tre kliniske hovedstudier:

- VOYAGE 1 publiceret i Blauvelt 2017 [10]
- VOYAGE 2 publiceret i Reich 2017 [11]
- NAVIGATE publiceret i Langley 2017 [12].

Ansøgers søgestrategi var mere indskrænkende end den angivne i protokollen, men Medicinrådets sekretariat vurderer ikke, at det har påvirket den endelige inklusion af studier og har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

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

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

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

5 Databehandling

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Klinisk spørgsmål

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

Medicinrådet vurderer, at guselkumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (**moderat evidenskvalitet**).

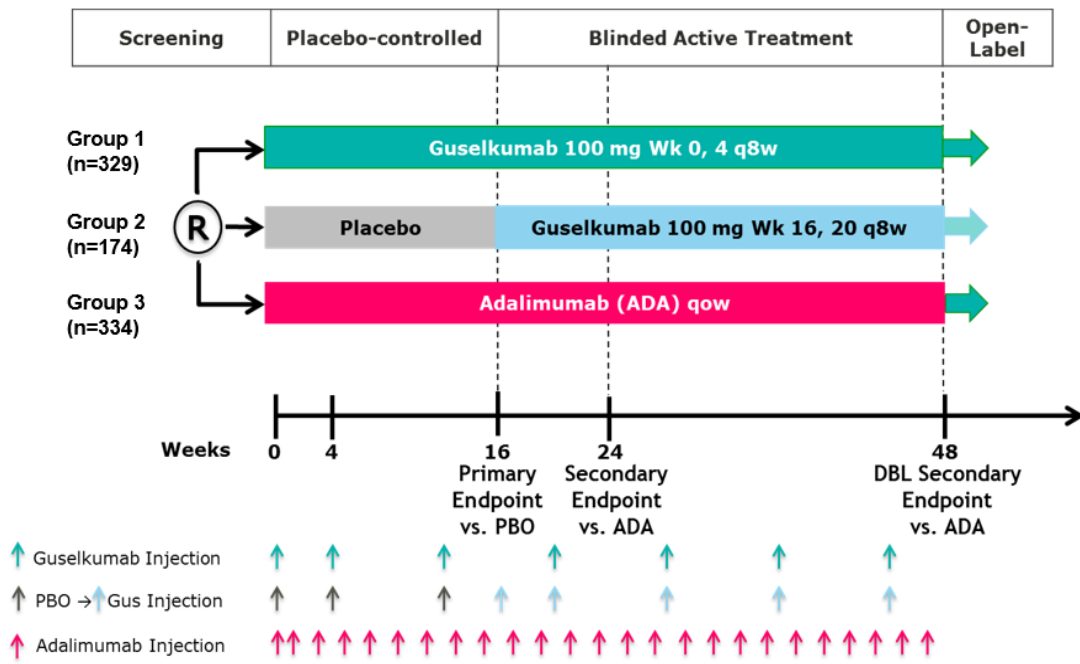
Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

VOYAGE 1 (primært studie til vurdering af klinisk merværdi)

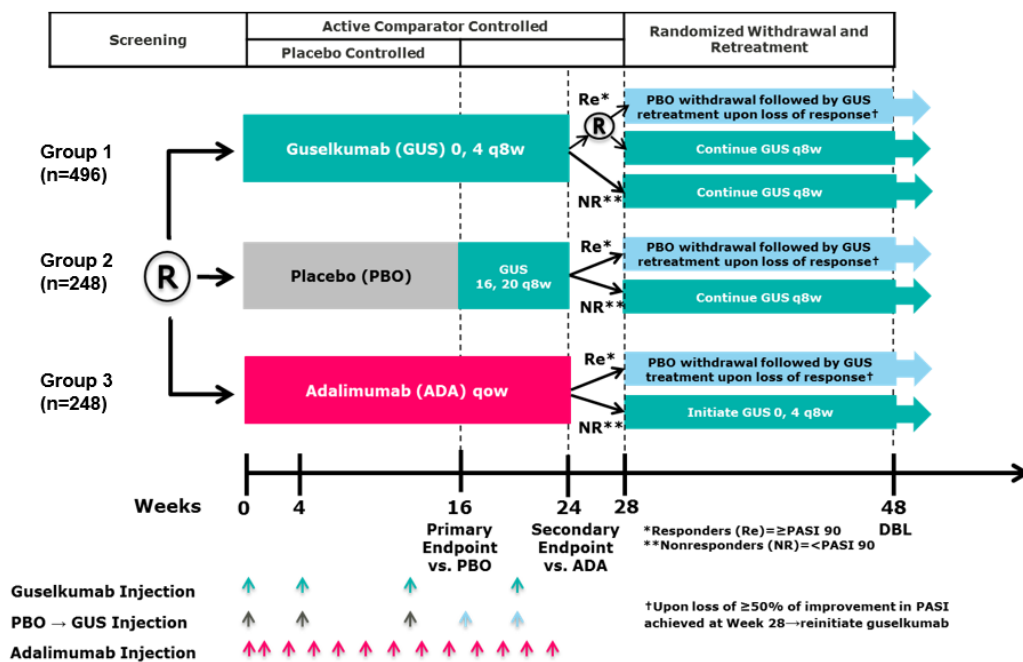
VOYAGE 1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 837 patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som kandiderede til biologisk behandling, blev randomiseret 2:1:2 til hhv. guselkumab 100 mg (329 patienter), placebo med skift til guselkumab efter 16 uger (174 patienter) og adalimumab doseret iht. produktresuméet (334 patienter). Studiet varede i 48 uger. Studiets sekundære endepunkter inkluderer psoriasis area and severity index (PASI) 90 efter 48 uger samt andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0 eller 1. Desuden var andelen af patienter, som opnåede PASI75 efter 16 uger, et sekundært effektmål (clinicaltrials.gov; [10]).



Design Voyage 1 (Figur fra ansøger) (PBO: Placebo, GUS: Guselkumab).

VOYAGE 2

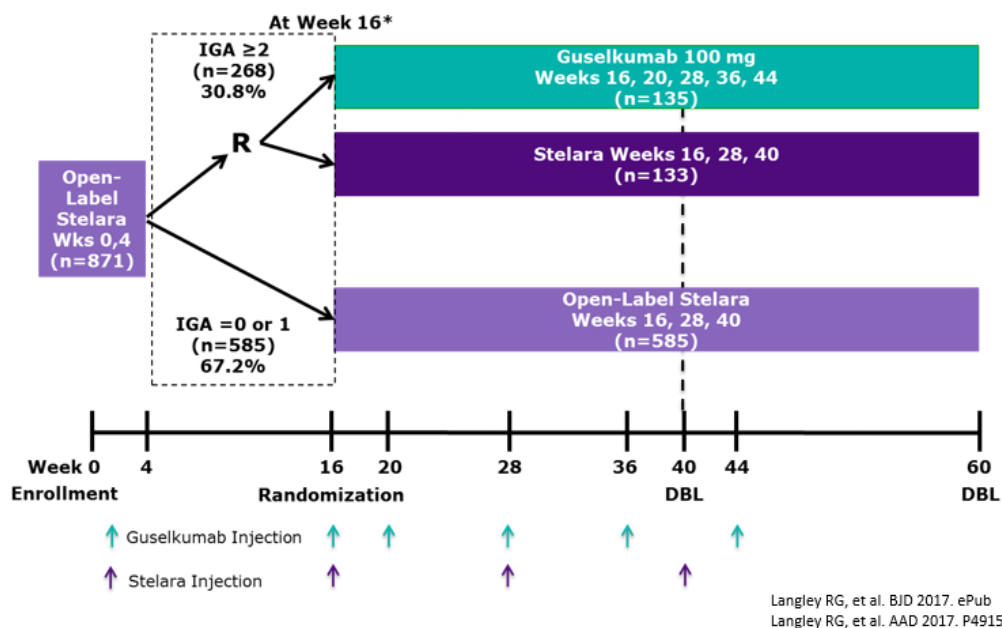
VOYAGE 2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparatorkontrolleret fase 3-studie. Adalimumab indgik som aktiv komparator. 1279 patienter indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 2:1:1 til guselkumab 100 mg (496 patienter), placebo med skift til guselkumab efter uge 16 (248 patienter) eller adalimumab doseret iht. produktresuméet (248 patienter). I uge 28 blev patienter i guselkumab behandling, 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 [11].



Design Voyage 2 (Figur fra ansøger) (PBO: placebo, GUS: guselkumab).

NAVIGATE

NAVIGATE er et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret fase 3-studie. Studiet bestod af en 16 ugers open-label periode, hvorefter patienter blev randomiseret til en 16 ugers aktiv behandlingsperiode efterfulgt af en 16 ugers opfølgingsperiode. Alle patienter blev i de første 16 uger behandlet med ustekinumab. Patienter modtog behandling i uge 0 og uge 4. I uge 16 blev patienter med et utilstrækkeligt respons mod ustekinumab (investigator global assessment (IGA) \geq 2) randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab (135 patienter) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge eller til forsat behandling med ustekinumab (133 patienter) i uge 16 og derefter hver 12. uge. Patienter med adækvat respons på ustekinumab (IGA 0 eller 1) vedblev i open-label behandling med ustekinumab i uge 12 og derefter hver 12. uge. Patienter inkluderet i studiet blev i forhold til effekt og sikkerhed sammenlagt fulgt i hhv. 52 uger og i 60 uger [12].



Design NAVIGATE (Figur fra ansøger (IGA: Investigator Global Assessment; Stelara er handelsnavn for ustekinumab)).

Population

VOYAGE 1 (primært studie til vurdering af klinisk merværdi)

Patienter inkluderet i VOYAGE 1 var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque psoriasis i mindst 6 måneder og kandiderede til lysbehandling eller systemisk terapi. Patienterne havde en investigator global assessment, IGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 og et body surface area, BSA ≥ 10 %. Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; anti-THF-hæmmer behandling de seneste 3 mdr.; anden biologisk behandling de seneste 6 mdr.; systemisk behandling eller lysbehandling de seneste 4 uger; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 måneder efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i efterfølgende tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [10,13].

VOYAGE 2

Patienter inkluderet i VOYAGE 2 var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde en PASI score ≥ 12 , en IGA score ≥ 3 samt en BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer end plaque psoriasis; lægemiddelinduceret psoriasis; tidligere behandling med adalimumab eller guselkumab; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom (undtaget nonmelanoma hudkræft) i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske,

psykiatriske eller metaboliske system, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning herunder planlægning af graviditet hos begge køn inden for 5 måneder efter sidste dosis i studiet; historie af aktiv tuberkulose eller symptomer herpå. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i efterfølgende tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [11,13].

NAVIGATE

Patienter inkluderet i NAVIGATE var voksne ≥ 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis med eller uden psoriasis arthritis etableret mindst 6 måneder før første dosering af studiemedicinen. Patienterne havde en PASI score ≥ 12 , en IGA score ≥ 3 samt en BSA ≥ 10 % ved screening og baselinebesøget. Patienterne, som indgik i studiet, var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling. Eksklusionskriterier indbefattede: tidligere behandling med ustekinumab eller guselkumab; tidligere eller nuværende symptomer på alvorlig, progredierende eller ukontrolleret sygdom i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologiske, hæmatologiske, reumatologiske, psykiatriske eller metaboliske system; ustabil kardiovaskulær sygdom inden for de forudgående 3 måneder; indlæggelse pga. kardiovaskulære årsager inden for de forudgående 3 måneder, aktiv cancer, eller cancerdiagnose inden for de forudgående 5 år (undtaget nonmelanoma hudkræft og cervix carcinomer in situ). Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, fremgår i tabellen herunder. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [12,13].

Tabel over baselinepatientkarakteristika

Patientkarakteristika ved baseline	VOYAGE 1* (n=837)	VOYAGE 2 (n=837)	NAVIGATE (n=872)
Antal patienter i behandlingsarm / komparatorarm	329/334	-	135/133**
Alder, år (middelværdi)	43,7	43,5	43,1
Etnicitet, andel hvide	81,7 %	82,1 %	85,8 %
Køn, andel mænd	72,6 %	69,8 %	65 %
Vægt, kg (middelværdi)	89,6	88,7	88,3
Sygdomsvarighed, år (middelværdi)	17,5	18,0	16,8
BSA, andel involvering af kroppen (middelværdi)	27,9 %	28,5 %	28,2 %
PASI score (middelværdi)	22,0	21,8	21,6
DLQI score (middelværdi)	14,0	14,9	14,5
Andel med psoriasisartrit	18,6 %	18,0 %	14,7 %
Andel i tidl. fototerapi	54 %	57 %	51 %
Andel i tidl. systemisk behandling	62 %	64,4 %	54 %
Andel i tidl. biologisk behandling (1 eller flere)	21 % ¹	20,6 % ¹	14 % ²

* Vurderingen af den kliniske merværdi per effektmål beror alene på studiet VOYAGE 1 grundet længst opfølgningstid med komparatordata (48 uger). For subpopulationen har fagudvalget forholdt sig til data fra NAVIGATE-studiet.

** De patienter, der ved uge 16 oplevede utilstrækkelig effekt på ustekinumab (268 ud af 585 patienter), blev randomiseret til enten guselkumab (n=135) eller fortsat behandling på ustekinumab (n=133).

¹ IL23-hæmmere og adalimumab undtaget. ² Et eller flere TNF-hæmmere.

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Indplaceringen af de relative forskelle baserer sig på væsentlighedskriterier for merværdikategorier defineret i Medicinrådets metodehåndbog. For positive effektmål sker indplacering baseret på reciprokke tærskelværdier for den komplementære hændelse.

PASI75 (kritisk)

Andelen af patienter, som opnåede PASI75, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		25,2 (22,2;35,4)
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	1,40 (1,28;1,53)
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

Andelen af patienter, som opnåede PASI75, var hhv. 87,8 % for patienter behandlet med guselkumab og 62,6 % for patienter behandlet med adalimumab. Der var dermed 25,2 procentpoint flere patienter i guselkumabbehandling, som oplevede PASI75-respons i løbet af 48 uger. Den relative forskel er beregnet som relativ risiko (RR) på 1,40 (1,28;1,53), hvilket svarer til en vigtig merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at guselkumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI75 sammenlignet med adalimumab.

PASI90 (vigtig)

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI90

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		28,4 (21,3;35,5)
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	1,59 (1,41;1,81)
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, var hhv. 76,3 % for patienter behandlet med guselkumab og 47,9 % for patienter behandlet med adalimumab. Der var dermed 28,4 procentpoint flere patienter i guselkumabbehandling, som oplevede PASI90-respons i løbet af 48 uger. Den relative forskel er beregnet som RR på 1,59 (1,41;1,81) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at guselkumab har en **stor klinisk merværdi** for PASI90 sammenlignet med adalimumab.

Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

I VOYAGE 1-studiet blev livskvalitet målt ved Dermatology Life Quality Index (DLQI). Fagudvalget havde i protokollen defineret en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint forskel i respons på andelen af patienter, som opnåede en DLQI score på 0-1. Resultater fra VOYAGE 1 studiet viser, at 200 ud af 329 patienter behandlet med guselkumab opnåede en DLQI 0/1, hvorimod 124 ud af 334 patienter i behandling med adalimumab opnåede DLQI 0/1. Dette giver en absolut forskel på 23,6 (15,9;31,0) procentpoint [10]. Fagudvalget betoner, at DLQI ikke er et optimalt redskab til måling af livskvalitet for psoriasispatienter, og at der derfor tages konservativt forbehold for dette. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er opnået, og at guselkumab giver en forbedret livskvalitet svarende til en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra VOYAGE 1-studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		0,4 (-3,1;3,9)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1	1,09 (0,54;2,15)
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

I alt oplevede 0,4 procentpoint flere patienter i behandling med guselkumab alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med adalimumab. Forskellen overstiger dog ikke fagudvalgets mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint som defineret i protokollen. For sammenligning af de relative værdier ses en RR på 1,09, som ikke er statistisk signifikant. Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser, som blev registreret for guselkumab, var 2 alvorlige infektioner, 2 tilfælde af kræft (bryst og prostata), 2 nonmelanom hudkræft og 1 tilfælde af 'major adverse cardiac events' (EPAR [13]). Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser, som blev registreret for adalimumab, var 3 alvorlige infektioner,

1 nonmelanom hudkræft og 1 'major adverse cardiac event' (EPAR [14]). Fagudvalget finder ikke grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af disse registreringer.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at der ikke er forskel på guselkumab og adalimumab, hvad angår alvorlige uønskede hændelser, og at guselkumab har **ingen klinisk merværdi** på alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med adalimumab.

Behandlingsophør (vigtig)

Ansøger har ekstraheret data for andelen af patienter, som oplevede behandlingsophør, upåagtet af årsag fra VOYAGE 1 studiet.

Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet behandlingsophør

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-7,1 (-12,3;-2,0)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	0,54 (0,35;0,83)
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

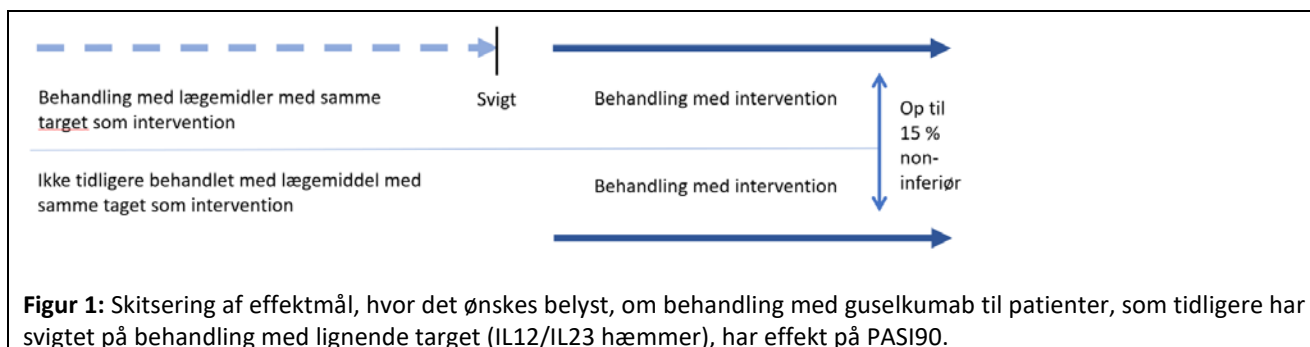
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, som ophører med behandling, var hhv. 8,5 % og 15,6 % for patienter behandlet med guselkumab og adalimumab. Dette giver en absolut forskel på -7,1 % (-12,3;-2,0) til fordel for guselkumab. Fagudvalget havde i protokollen defineret en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint. I forhold til de relative værdier ses dog en RR på 0,54 (0,35;0,83).

Fagudvalget finder, at for begge lægemidler er varigheden af behandlingseffekt så god, at det er svært at dokumentere en merværdi. Fagudvalget vurderer derfor, at guselkumab giver **ingen klinisk merværdi**, hvad angår behandlingsophør, sammenlignet med adalimumab.

PASI90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (vigtig)

Fagudvalget har ønsket specifikt at se data for PASI90 hos patienter med tidligere svigt ved behandling med samme target (IL-12/IL-23) i tråd med nedenstående figur (for specifikation se protokol).



Figur 1: Skitsering af effektmål, hvor det ønskes belyst, om behandling med guselkumab til patienter, som tidligere har svigtet på behandling med lignende target (IL12/IL23 hæmmer), har effekt på PASI90.

Ansøger har rapporteret data fra NAVIGATE-studiet. I NAVIGATE-studiet randomiseres patienter med utilstrækkeligt respons på ustekinumab efter 16 uger til behandling med hhv. guselkumab eller fortsat behandling med ustekinumab. Fagudvalget ønskede imidlertid at sammenligne effekten af guselkumabbehandling hos patienter med og uden tidligere svigt på ustekinumabbehandling (figur 1) ud fra effektmålet PASI90 defineret ved en mindste klinisk relevant forskel på 15 procentpoint (non-inferiør). Fagudvalget finder ikke, at NAVIGATE-studiet besvarer det kliniske spørgsmål, hvorfor den mindste klinisk relevante forskel ikke kan beregnes.

Fagudvalget noterer sig dog data fra NAVIGATE-studiet, der viser, at 51,1 % [12] (uge 52) / 48,1 % (endelig ansøgning + EPAR [13]; uge 28) af de patienter, som modtager behandling med guselkumab, opnår PASI90, hvorimod 24,1 % / 22,6 % (endelig ansøgning +EPAR [14]) patienter, som fortsat modtager behandling med ustekinumab, opnår PASI90.

Fagudvalget har forsøgt at vurdere, om studiearme med guselkumabbehandling i VOYAGE 1 og 2 kunne anvendes til en indirekte sammenligning for at besvare dette effektmål, men da måletidspunkterne afviger fra hinanden, er dette ikke muligt.

Fagudvalget vurderer, at studiet indikerer en effekt af guselkumab hos patienter med tidligere svigt på ustekinumab. Da den studiearm, fagudvalget efterspurgte (patienter behandlet med guselkumab uden tidligere svigt på ustekinumab), ikke indgår i NAVIGATE-studiet, kan den kliniske merværdi ikke vurderes.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af guselkumab sammenlignet med adalimumab er samlet set vurderet som værende **moderat**.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, der angiver vurderingskriterier inden for fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias). Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde. GRADE-evidensprofiler samt risiko for bias-vurdering findes i bilag 2.

Overvejelserne vedrørende evidensens kvalitet er følgende: Data er baseret på et veludført randomiseret kontrollerede studie, der starter på høj evidenskvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at studiet samlet har lav risiko for bias. Særlig essentielt i vurderingen er, at blinding i studiet synes sikret, bl.a. ved brug af dummy-injektioner. Det forekommer uklart, om manglende data er håndteret på den mest adækvate måde dog ikke i en sådan grad, at der synes grund til påvirkning af den samlede lave risiko for bias.

Der er for alle effektmål alene nedgraderet for inkonsistens (inconsistency), hvilket skyldes, at der kun foreligger ét studie til grund for vurdering af effektmålene.

Dette betyder, at evidenskvaliteten for alle effektmålene PASI75, PASI90, DLQI, alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør angives som moderat.

Den totale evidenskvalitet er som udgangspunkt den laveste evidenskvalitet på tværs af kritiske effektmål. **Fagudvalget vurderer således den samlede evidenskvalitet som moderat.**

7 Andre overvejelser

Ansøger har levereret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for guselkumab:

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

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

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Mulighed for behandlingspause

Ansøger henviser til det kliniske studie VOYAGE 2 [11], hvor guselkumab patienter, der efter 28 ugers behandling opnåede mindst PASI90, blev randomiseret til fortsat guselkumabbehandling (n=193) eller skift til placebo (n=182) frem til uge 48. Hos patienter, der skiftede til placebo, sås en mediantid for tab af PASI90-respons (defineret ved 50 % tab af PASI-reduktion) på 15 uger (23 uger efter sidste guselkumab dosering). Ved uge 48 havde 36,8 % i gruppen, hvor behandlingen var seponeret, bibeholdt deres PASI90-respons. Til sammenligning var det 88,6 % af patienterne i vedligeholdelsesgruppen.

Fagudvalget bemærker, at mere end en tredjedel bevarer respons efter 20 ugers seponering med guselkumab, hvilket indikerer potentiel mulighed for behandlingspause. Fagudvalget savner til gengæld data for effekt ved genindsættelse af lægemidlet.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at disse oplysninger påvirker den kliniske merværdi.

Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

Ansøger beskriver, at dosisregimet er valgt på baggrund af dose-range-studier, hvor 15-200 mg med forskelligt doseringsinterval blev testet. Her fandt man, at dosis < 100 mg hver 8. uge var mindre effektive, og at dosisregime 200 mg hver 12. uge ikke gav 'øget fordel'. Den valgte dosering på 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge anses for den dosering, der giver bedste forhold mellem effekt og sikkerhed bl.a. begrundet i et ønske om at opretholde en gennemsnitlig trough serumkoncentration på $\geq 0.67 \mu\text{g/ml}$ i hovedparten af patienterne. Ansøger beskriver, at der ved 12. ugeregimet, sås et tab af effekt imod slutningen af hvert dosisinterval. Det blev derfor konkluderet, at en mere vedvarende effekt af behandlingen bedst kunne opnås ved dosering hver 8. uge.

Fagudvalget finder ikke anledning til, at disse oplysninger påvirker den kliniske merværdi, men finder det interessant at se fremtidige data for dosisjustering samt forlængelse af dosisinterval med 100 mg.

Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

Ansøger angiver, at guselkumab udviser lineære farmakokinetiske egenskaber ved gentagende subkutane injektioner for dosis 15 - 200 mg. Serum guselkumab-koncentration kom i steady state efter 16 ugers behandling for alle doser. I alle behandlingsgrupper bibeholdtes median- og gennemsnitsværdien af trough-level stabil til uge 52. For at sikre hurtigt indsættende effekt blev en ekstra dosis givet i uge 4, før patienten overgik til vedligeholdelsesdoseringen hver 8. uge. Ved dosering i uge 4 kan der således maksimalt være tale om en fordobling af serumkoncentration (hvis man så bort fra halveringstiden på 17 dage). Vedligeholdelsesinjektionerne hver 8. uge gives med et interval på mindst 3 halveringstider. Der er ikke

evidens for hverken opbygning af guselkumab-koncentration over tid eller tegn på meget høje initialkoncentrationer, der svinder over tid.

Fagudvalget finder disse oplysninger farmakologiske plausible samt uden anledning til at påvirke den kliniske merværdi.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at guselkumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Fagudvalget vægter den kliniske merværdi for PASI75 og alvorlige uønskede hændelser, begge prædefinerede i protokollen som kritiske effektmål. For PASI75 blev den mindste klinisk relevante forskel defineret som 15 procentpoint. Datagrundlaget på PASI75 for guselkumab viser en anseelig absolut forskel på ca. 25 procentpoint med et konfidensinterval på 22,2-35,4. Fagudvalget hæfter sig i den samlede vurdering ved, at der ydermere også er påvist en lille merværdi i livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede kliniske merværdi for lægemidlet er vigtig set i forhold til den valgte komparator, adalimumab.

Fagudvalget finder ikke, at forhold angående muligheden for behandlingspause, dosisreduktion og behandlingsintervalforlængelse eller forholdet mellem initial- og vedligeholdelsesdosis ved behandling med guselkumab påvirker den kliniske merværdi (negativt som positivt).

Evidenskvaliteten er moderat for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidens kvalitet er moderat.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

Den eksisterende RADS behandlingsvejledning hviler på en netværksmetaanalyse, som ikke inkluderer guselkumab. Indtil en fornyet metaanalyse er udarbejdet, må guselkumab med baggrund i vurderingen i forhold til komparatoren adalimumab anses for at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab, som aktuelt alle anbefales som 1. linjebehandlinger til psoriasis uden ledgener begrundet i samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil.

Selvom der er konstateret en vigtig klinisk merværdi i forhold til den valgte komparator, vurderer fagudvalget ud fra en samlet klinisk bedømmelse, at der ikke på nuværende tidspunkt foreligger en dokumenteret klinisk merværdi i forhold til de øvrige ligestillede 1. linje lægemidler.

10 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab.
Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 som target.

11 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2.generations immunmodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Årsrapport 2015. 2015.
6. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244–52.
7. RADS (Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016.
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016.
9. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion Tremfya guselkumab. 2017.
10. 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.
11. 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.
12. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2017
13. EMA (European Medicines Agency). European Assessment (EPAR) Tremfya guselkumab. November 30, 2017. London: European Medicines Agency; 2017.

14. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Humira adalimumab. Last updated October 5, 2017. 2017.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

<i>Formand</i>	<i>Indstillet/udpeget af</i>
Lars Erik Bryld Klinisk lektor	LVS og Region Sjælland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Dermatologi ikke repræsenteret	Region Nordjylland
Lars Iversen Klinisk professor, overlæge	Region Midtjylland
Flemming Andersen Ledende overlæge, klinisk lektor	Region Syddanmark
Lone Skov Klinisk professor, overlæge	Region Hovedstaden
Maija Bruun Haastrup Klinisk farmakolog	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 Patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig) Ilse Linde (koordinator) Susanne Thiesen Gren, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen

13 Bilag 2: GRADE evidensprofiler

13.1 Risiko for bias til brug i GRADE evaluering

Studiets risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: VOYAGE 1 Blauvelt et al., 2017 [10]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive guselkumab, placebo followed by guselkumab or adalimumab.
Allocation concealment	Low	Randomization generated via permuted block method. Central randomization was implemented using an interactive www response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	<p>All randomized patients were included in the primary and secondary efficacy analyses; data analyzed by randomized treatment group. Safety analyses included all patients who received ≥ 1 dose of guselkumab.</p> <p>Patients who discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE worsening or who started a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered nonresponders (binary endpoints) or had baseline values carried over (continuous endpoints). Other patients with missing data were considered nonresponders for binary endpoints (non-responder 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.

13.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af guselkumab

GRADE evidensprofil for sammenligning af guselkumab vs. adalimumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	guselkumab	adalimumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
PASI 75 (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	289/329 (87.8 %)	209/334 (62.6 %)	RR 1.40 (1.28 to 1.53)	250 more per 1.000 (from 175 more to 332 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
PASI 90 (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	251/329 (76.3 %)	160/334 (47.9 %)	RR 1.59 (1.41 to 1.81)	283 more per 1.000 (from 196 more to 388 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
DLQI 0/1 (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	200/329 (60.8 %)	124/334 (37.1 %)	RR 1.61 (1.37 to 1.88)	226 more per 1.000 (from 137 more to 327 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	guselkumab	adalimumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	28/329 (8.5 %)	52/334 (15.6 %)	RR 1.09 (0.54 to 2.15)	14 more per 1.000 (from 72 fewer to 179 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	16/329 (4.9 %)	15/333 (4.5 %)	RR 0.54 (0.35 to 0.83)	21 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Relative risk

a. Due to only one study per drug

