

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende risankizumab som mulig standard- behandling til moderat til svær plaque psoriasis

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	61543
Versionsnummer	1.1

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi .....	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** risankizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. Anbefalingen gælder både patienter, som er behandlingsnaive og behandlingserfarne.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med risankizumab sammenlignet med ustekinumab og guselkumab.

Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det af de klinisk ligestillede lægemidler, der er forbundet med de laveste omkostninger.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende risankizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 90 %).

Der har i 2018 været knap 2500 aktive patienter, som har modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler. Det forventede antal nye patienter på landsplan er pr. år ca. 150-200 patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover forventes det, at ca. 200 patienter pr. år oplever svigt på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel.

Risankizumab er en systemisk, biologisk antistofbehandling til moderat til svær plaque psoriasis og gives som injektion (subkutan á 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge).

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 8. januar 2019, og protokollen blev sendt til ansøger den 20. marts 2019.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 27. juni 2019. Medicinrådet har derfor gennemført vurderingen af risankizumab på 16 uger og 6 dage. Den forlængede sagsbehandlingstid skyldes, at Medicinrådet modtog den endelige ansøgning senere end oprindeligt aftalt med ansøger.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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

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

### 6 Høring

Ansøger har indsendt hørings svar den 25. september 2019. Ansøger havde ikke bemærkninger til kategoriseringen af klinisk merværdi (bilag 3).

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af risankizumab sammenlignet med komparatorerne ustekinumab og guselkumab. Analysen er primært drevet af lægemiddelomkostninger for risankizumab. Amgros har i budgetkonsekvensanalysen sammenlignet brug af risankizumab med de behandlinger, der har været betragtet som ligestillede 1. linjebehandlinger (RADS' baggrundsnotat 2016) samt brodalumab, guselkumab og tiltrakizumab, der er anbefalet som standardbehandlinger af Medicinrådet. Amgros' vurdering af meromkostninger og budgetkonsekvensanalyse er baseret på sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP).

Behandling med risankizumab er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med ustekinumab. Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi (moderat merværdi) af risankizumab sammenlignet med ustekinumab.

Der er begrænsede besparelser forbundet med behandling med risankizumab sammenlignet med guselkumab. På denne baggrund vurderer Amgros, at der er et rimeligt forhold mellem omkostninger og klinisk værdi af risankizumab.

Amgros' beslutningsgrundlag er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indgåede aftale med AbbVie om pris for risankizumab, samt gældende aftalepris på komparatorer, herunder priser på biosimilære alternativer (se bilag 1 og 2).

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

Formand	Indstillet af
<b>Diljit Kaur Knudsen</b> Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Deltager ikke	Region Nordjylland
<b>Trine Høgsberg</b> Afdelingslæge	Region Midtjylland
<b>Sumangali Chandra Prasad</b> Speciallæge	Region Syddanmark
Deltager ikke	Region Sjælland
<b>Lone Skov</b> Klinisk Professor, overlæge	Region Hovedstaden
<b>Maija Bruun Haastrup</b> Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<b>Thomas Loof Hedegård</b> Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Eli Glückstadt</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Andreas H.M. Jensen</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	25. oktober 2019	Indikationen i afsnittet "Om lægemidlet" i anbefalingen for risankizumab er rettet fra "Risankizumab er ikke indiceret til patienter med psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati)" til "Risankizumab er ikke indiceret til patienter med psoriasis med ledgener (psoriasisartropati)".
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af risankizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af risankizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af risankizumab (Skyrizi) som mulig standardbehandling til voksne ( $\geq 18$  år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	23-10-2019
Firma	Abbvie (ansøger)
Lægemiddel	Risankizumab (Skyrizi)
Indikation	Voksne ( $\geq 18$ år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati.

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for risankizumab (Skyrizi) som mulig standardbehandling til patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati, sammenlignet med ustekinumab
- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for risankizumab (Skyrizi) som mulig standardbehandling til patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati, sammenlignet med guselkumab

## Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med ustekinumab giver **moderat klinisk merværdi**.

Medicinerådet har vurderet, at risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med guselkumab giver **kan ikke kategoriseres klinisk merværdi**.

Behandling med risankizumab (Skyrizi) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med ustekinumab til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og meromkostning for risankizumab (Skyrizi), sammenlignet med behandling med ustekinumab. Meromkostningerne drives af prisen på risankizumab (Skyrizi) og komparator.

Behandling med risankizumab (Skyrizi) er forbundet med besparelser sammenlignet med guselkumab til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og besparelse for risankizumab (Skyrizi), sammenlignet med behandling med guselkumab. Besparelserne drives af prisen på risankizumab (Skyrizi) og komparator.

## Andre overvejelser

Medicinerådet har besluttet, at der skal udarbejdes en ny behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af psoriasis. Når behandlingsvejledningen foreligger, vil Medicinerådet udarbejde en ny lægemiddelrekommandation. En ny behandlingsvejledning vil kunne påvirke behandlingsregimet, og det er derfor vigtigt at understrege, at ovenstående analyser er et øjebliksbillede, der kan ændre sig markant, når en ny behandlingsvejledning træder i kraft.

## Konklusion for populationen

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne ( $\geq 18$ år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati	Ustekinumab	Moderat klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Rimeligt
Voksne ( $\geq 18$ år) patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og som ikke har psoriasisatropati	Guselkumab	Kan ikke kategoriseres*	Meget lav evidenskvalitet	Rimeligt

\*Da vurderingsrapporten vurderer at risankizumab (Skyrizi) samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil, så vurderer Amgros at forholdet mellem besparelserne og merværdien er rimelig.

Konklusionen er baseret på at Medicinrådet har valgt ustekinumab og guselkumab som komparatorer for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på disse.

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med risankizumab (Skyrizi) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med ustekinumab og er forbundet med besparelser sammenlignet med guselkumab.

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for risankizumab (Skyrizi) og begge komparatorer.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med ustekinumab på ca. [REDACTED] DKK og besparelser på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med guselkumab.

Tabel 2: Resultatet af Amgros hovedanalyse for risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med ustekinumab og guselkumab, DKK, SAIP.

Lægemiddel	Lægemiddel-omkostninger	Hospitals-omkostninger	Patient-omkostninger	Totale omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Risankizumab (Skyrizi)	[REDACTED]	12.714	2.064	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustekinumab (Stelara)	[REDACTED]	12.174	2.064	[REDACTED]	[REDACTED]
Guselkumab (Tremfya)	[REDACTED]	18.184	2.293	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for risankizumab (Skyrizi) ca. 194.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 17.000 DKK per patient, sammenlignet med guselkumab og ca. 29.000 DKK per patient sammenlignet med ustekinumab.

### **Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser**

Amgros vurderer at anbefaling af risankizumab (Skyrizi) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 9 mio. DKK ved år 5.

---

# RISANKIZUMAB (SKYRIZI)

---

MODERAT TIL SVÆR PLAQUE PSORIASIS HOS VOKSNE

# OPSUMMERING

## Baggrund

Risankizumab (Skyrizi) er en systemisk biologisk antistofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Der forventes at ca. 150-200 nye patienter per år kandiderer til 2. generations immunmodulerende behandling. Derudover forventes det, at ca. 200 patienter per år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Abbvie.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med behandling med guselkumab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab og brodalumab til voksne ( $\geq 18$  år), herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linjebehandling med IL-23 og IL-12/23 target.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med komparatorerne. De inkrementelle omkostninger er angivet i sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP).

I analysen, som Amgros vurderer er mest sandsynlig, er de inkrementelle omkostninger for risankizumab (Skyrizi) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med guselkumab, og ca. [REDACTED] DKK for ustekinumab over 18 måneders behandling, for den generelle patientpopulation herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje med IL-23 og IL-12/23 target.

Angives lægemidlerne i apotekets indkøbspris (AIP) er de inkrementelle omkostninger for risankizumab (Skyrizi) ca. 17.000 DKK sammenlignet med guselkumab, og sammenlignet med ustekinumab er de ca. 29.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af risankizumab (Skyrizi) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 9 mio. DKK ved år 5 ved en samlet population på 400 patienter.

Budgetkonsekvenser er beregnet ud fra et markedsperspektiv, og der ses derfor på hvilket lægemiddel risankizumab (Skyrizi) vil tage markedsandele fra i hele gruppen af 1. linje lægemidler til behandling af svær plaque psoriasis, og ikke hvilket lægemiddel i gruppen der er det billigste.

## Konklusion

Behandling med risankizumab (Skyrizi) er forbundet med begrænsede besparelser sammenlignet med guselkumab og begrænsede meromkostninger sammenlignet med ustekinumab. Meromkostningerne og besparelserne for risankizumab (Skyrizi) er i denne analyse primært drevet af lægemiddelomkostninger for risankizumab (Skyrizi).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IL	Interleukin
mAb	Monoklonalt antistof
PsA	Psoriasisartropati
SPC	Summary of Product Characteristics
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser



# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med risankizumab (Skyrizi)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>13</b>
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	15

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AbbVie
Handelsnavn:	Skyrizi
Generisk navn:	Risankizumab
Indikation:	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$ år), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.
ATC-kode:	L04AC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	27-06-2019
Endelig rapport færdig:	05-10-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	100 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Mark Friberg</b> Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Risankizumab (Skyrizi) er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$  år), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati (PsA)(1). Abbvie (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af risankizumab (Skyrizi) og har den 27.06.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af risankizumab (Skyrizi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har indsendt 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne ( $\geq 18$  år), som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har PsA, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af risankizumab (Skyrizi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med risankizumab (Skyrizi) med behandling med samtlige 1. linjebehandlinger bestående af guselkumab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, tildrakizumab, og brodalumab. De definerede komparatorer i Medicinrådets protokol er dermed også inkluderet(1).

## 1.2 Patientpopulation

Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis er den mest almindelige (ca. 80%). Det forventede antal patienter i Danmark er per år ca. 150-200 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 PsA. Derudover forventes det, at ca. 200 patienter per år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel(1). I Medicinrådets vurderingsrapport på den kliniske merværdi af risankizumab (Skyrizi), er de to kliniske spørgsmål besvaret i ét, da der ikke findes data for de særskilte populationer for risankizumab (Skyrizi)(2). Det betyder, at det bliver en samlet population svarende 350-400 patienter.

Adalimumab, secukinumab, ixekizumab og ustekinumab anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis grundet samme effekt på hudsymptomer og sammenlignelig bivirkningsprofil(1). Brodalumab er af Medicinrådet den 15. marts 2018 vurderet til at være et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandling(3,4). Guselkumab er af Medicinrådet den 15. marts 2018 vurderet til at have en vigtig klinisk merværdi i forhold til adalimumab, men anses for at være et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandling(3,4). Certolizumab pegol er af Medicinrådet den 12. december 2018 vurderet til at være et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandling(5). Tildrakizumab er af Medicinrådet den 10. april 2019 vurderet til at være et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandling(6).

## 1.3 Nuværende behandling

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

Adalimumab (tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmer), certolizumab pegol (TNF-hæmmer), secukinumab (interleukin (IL-17)-hæmmer), ixekizumab (IL-17-hæmmer), ustekinumab (IL-12/23-hæmmer), brodalumab (IL-17-receptorchæmmer), guselkumab (IL-23-hæmmer) og tildrakizumab (IL-23-hæmmer) anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis, da de er vurderet at have sammenlignelige effekter på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler(1). Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling, og derefter 1 gang årligt. I DDS guidelines er der opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI: Behandlingseffekt svarende til

PASI75 eller DLQI under 5 er målet, men PASI90 forventes inden for de næste år at blive behandlingsmålet grundet en bedre effekt af nye lægemidler.

## 1.4 Behandling med risankizumab (Skyrizi)

### Indikation

Risankizumab (Skyrizi) er indiceret til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Risankizumab (Skyrizi) er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati. Risankizumab (Skyrizi) blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i 2019 til førnævnte indikation.

### Virkningsmekanisme

Risankizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (mAb), der binder sig til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres, at IL-23 bidrager til immunaktivering, og den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Risankizumab har dermed samme virkningsmekanisme som guselkumab.

### Dosering

Risankizumab (Skyrizi) gives som subkutan injektion á 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret komparatorerne som de lægemidler, der aktuelt anbefales som 1. linjebehandling, til den generelle patientpopulation med moderat til svær plaque psoriasis. Heraf er ustekinumab og guselkumab henholdsvis et anti-interleukin(IL)-12/23 og anti-IL-23, der derfor deler samme target som risankizumab (Skyrizi)(1).

Tabel 1: Definerede population og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne ( $\geq 18$ år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. (Herunder subpopulation som har haft behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje IL-23 og IL-12/23 target)	Guselkumab
	Ustekinumab
	*Adalimumab
	*Secukinumab
	*Ixekizumab
	*Brodalumab
	*Tildrakizumab

\*Disse komparatorer er medtaget på grundlag af behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 og lægemidler der er blevet anbefalet af Medicinerådet som mulig standardbehandling (1,8).

## 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med komparator for voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er:

- Kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati. Dette inkluderer både behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter(1)

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af de gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med risankizumab (Skyrizi) med behandling med guselkumab og ustekinumab til voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis uden PsA, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling, herunder subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssvigt ved anvendelse af en 1. linje IL-23 og IL-12/23 target. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, administration og patienttid.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i den nævnte population. Ansøger havde oprindeligt udarbejdet en analyse der antog et frafald af patienter baseret på PASI score. Ansøgers accepterede analyse antager at behandlingsforløbene for risankizumab (Skyrizi) og komparatorer er identiske og at effekt- og bivirkningsprofil er ens. Dette er i overensstemmelse med anvisningerne fra Amgros og vurderingsrapporten fra Medicinrådets sekretariat. Frafall inkluderer således ikke i analysen. I modellen antages, at der behandles i 18 måneder. Behandling vil have færre omkostninger efterfølgende år, da behandling ofte vil indebære færre administrationer og patienter starter på en højere dosis (start dosis). Ansøger har indsendt følsomhedsanalyser på forskellige behandlingssekvens scenarier.

#### *Amgros' vurdering*

Amgros accepterer ansøgers antagelser om behandlingsforløbet, da der er forskelle i administrationer lægemidlerne. Da ustekinumab og risankizumab (Skyrizi) administreres hver 12. uge efter opstart og guselkumab administreres hver 8. uge efter opstart, vurderer Amgros at det er relevant at inkludere administrationer. Udfaldet efter 12 måneder er at fortsætte i behandling eller at seponere behandling. Amgros vurderer at ansøgers hovedanalyse på 18 måneder inkluderer alle relevante omkostninger for behandlingerne. Der er i Medicinrådets protokol defineret flere mulige komparatorer til risankizumab (Skyrizi) for populationen, på grundlag af den seneste behandlingsvejledning, hvor lægemidlet ønskes sammenlignet med kliniske ligestillede alternativer til 1. linjebehandling(1). Amgros vurderer derfor, at det er acceptabelt at ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger for alle komparatorer jf. tabel 1. Amgros vurderer, at det er rimeligt ikke at inkludere frafald i modellen, da der ikke findes data der understøtter, at der vil være forskel i frafaldsraten, mellem de sammenlignende lægemidler. Ansøger har ikke inkluderet det nyligt anbefalede certolizumab pegol i analysen.

*Amgros accepterer ansøgers tilgang.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger, patientomkostninger og administrationsomkostninger. Tidshorisonten i analysen er fra første dosis og 18 måneder frem. Ansøger har efter år 1 diskonteret omkostninger med en diskonteringsfaktor på 4% for de første 6 måneder i år 2, jf. Amgros metodevejledning.

#### *Amgros' vurdering*

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen. Antallet af administrationer differentierer fra år 1 og efterfølgende år, hvormed det er relevant at estimere omkostninger for 12 måneder og derefter for efterfølgende måneder.

*Amgros accepterer analysens perspektiv og tidshorisont.*

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler.

Anvendte doser er hentet i de respektive produkters SPC'er og priserne er fra Amgros, se tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juli 2019), DKK.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Risankizumab (Skyrizi)	75 mg s.c.	2 stk.	██████	Amgros
Tildrakizumab (Ilumetri)	100 mg, s.c	1 stk.	██████	Amgros
Guselkumab (Tremfya)	100 mg, s.c	1 stk.	██████	Amgros
Adalimumab (Imraldi)	40 mg, s.c	2 stk.	██████	Amgros
Secukinumab (Cosentyx)	150 mg, s.c	2 stk.	██████	Amgros
Ustekinumab (Stelara)	≤100 kg: 45 mg, s.c >100 kg: 90 mg, s.c	1 stk.	██████	Amgros
Ixekizumab (Taltz)	80 mg, s.c	1 stk	██████	Amgros
Brodalumab (Kyntheum)	210 mg, s.c	2 stk.	██████	Amgros

Tabel 3: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger pr. patient over 18 måneder, DKK, SAIP, diskonteret.

Lægemiddel	Styrke	Administrationer over 18 måneder	I alt 18 måneder [DKK]
Risankizumab (Skyrizi)	75 mg s.c.	7,17	██████
Tildrakizumab (Ilumetri)	100 mg, s.c.	7,17	██████
Guselkumab (Tremfya)	100 mg, s.c.	10,25	██████
Adalimumab (Imraldi)	40 mg, s.c.	40,5	██████
Secukinumab (Cosentyx)	150 mg, s.c.	42	██████
Ustekinumab (Stelara)	≤100 kg: 45 mg, s.c. >100 kg: 90 mg, s.c.	7,167	██████
Ixekizumab (Taltz)	80 mg, s.c.	23,5	██████
Brodalumab (Kyntheum)	210 mg, s.c.	40	██████

### **Amgros' vurdering**

Ansøger har i samarbejde med Amgros inkluderet lægemiddelomkostninger på lægemidler der ikke er komparatorer i protokollen(1). Dette er gjort med henblik på at inkludere dem i budgetkonsekvensanalysen.

*Ansøgers tilgang accepteres.*

### **Hospitalsomkostninger**

Ansøger har valgt at inkludere hospitalsomkostninger i form af ambulante besøg i forbindelse med administrationer af lægemidlerne. Det er gjort i form af DRG-takster, se tabel 4. Ansøger antager at der kun anvendes DRG-taksten for psoriasis patienter over 7 år. Denne takst er fra 2019 og er for en voksen patient med diagnosen "(DL400C) Psoriasis en plaque".

*Tabel 4: Omkostninger til lægemiddeladministration.*

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Ambulant besøg	1.774	09MA98	DRG-takster 2019

### **Amgros' vurdering**

*Ansøgers tilgang accepteres.*

### **Omkostninger til bivirkninger**

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er ikke inkluderet i ansøgers analyse.

### **Amgros' vurdering**

*Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel da adalimumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, brodalumab, tildrakizumab og guselkumab aktuelt er anbefalet som 1. linjebehandling og vurderet til at have sammenlignelige effekter på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler(1,9).*

### **Patientomkostninger**

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitørings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager at patienten bruger 90 minutter i forbindelse med et ambulant besøg, som inkluderer transporttid, ventetid og tid ved selve besøget. I tabel 5 er ansøgers estimerede patientomkostninger per besøg vist.

*Tabel 5: Ansøgers estimerede patientomkostninger per besøg.*

	DKK	Kilde
Transportomkostning per transport	100	Amgros værdisætning af enhedsomkostninger
Omkostning for patientforbrug á 1,5 time	274,08	Amgros værdisætning af enhedsomkostninger
<b>Patientomkostning per besøg [DKK]</b>	<b>374,08</b>	

### **Amgros' vurdering**

*Amgros accepterer tilgangen.*

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Behandlingssekvenser af ustekinumab, guselkumab og risankizumab (Skyrizi)

### ***Amgros' vurdering***

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, som beskriver alternative scenarier med efterfølgende behandlingslinjer for de omtalte lægemidler i protokollen. Amgros har valgt ikke at inkludere disse analyser da de går ud over protokollens rammer og dermed ikke er relevante i forhold til den kliniske merværdi eller det kliniske spørgsmål.

*Amgros præsenterer ikke ansøgers følsomhedsanalyser.*



## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for risankizumab (Skyrizi) sammenlignet med ustekinumab til at være ca. [REDACTED] og sammenlignet med guselkumab er de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for risankizumab (Skyrizi) ca. 194.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 17.000 DKK per patient sammenlignet med guselkumab og ca. 29.000 DKK per patient sammenlignet med ustekinumab.

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for 18 måneder, diskonteret, DKK.

Lægemiddel	Lægemiddel-omkostninger	Hospitals-omkostninger	Patient-omkostninger	Totale omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Risankizumab (Skyrizi)	[REDACTED]	12.714	2.064	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustekinumab (Stelara)	[REDACTED]	12.174	2.064	[REDACTED]	[REDACTED]
Guselkumab (Tremfya)	[REDACTED]	18.184	2.293	[REDACTED]	[REDACTED]

#### **Amgros' vurdering**

Protokollen og merværdien er baseret på sammenligningen mellem ustekinumab og guselkumab. Derfor er ansøgers hovedanalyse afgrænset til dette. Dog inkluderes samtlige lægemidler i budgetkonsekvensanalysen da risankizumab (Skyrizi), guselkumab og ustekinumab vil konkurrere med samtlige lægemidler omtalt i Tabel 3.

*Amgros accepterer de antagelser der ligger til grund for ansøgers hovedanalyse. Ansøgers hovedanalyse afspejler derfor Amgros' hovedanalyse.*

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Risankizumab (Skyrizi) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Risankizumab (Skyrizi) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 7 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt i procent. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne for den behandlingsnaive og behandlingserfarne population bestående af 200 patienter i alt. Ansøger antager herudover et markedsoptag på 7,5 % i år 1 for begge populationer og herefter stigende til år 5. Dette er illustreret i nedenstående tabel.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år, i procent.

	Anbefales som standardbehandling %					Anbefales ikke som standardbehandling %				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bionaive guselkumab/ustekinumab	92,5	85	80	70	65	100	100	100	100	100
Bioerfarne guselkumab/ustekinumab	92,5	90	85	80	75	100	100	100	100	100
Bionaive risankizumab	7,5	15	20	30	35	0	0	0	0	0
Bioerfarne risankizumab	7,5	10	15	20	25	0	0	0	0	0

#### **Amgros' vurdering af estimeret antal patienter**

Amgros vurderer at ansøger antager et moderat markedsoptag af patienter. Det er dog et realistisk optag da det pågældende marked er udsat for betydelig konkurrence.

*Amgros accepterer ansøgers tilgang, men ændrer patientantallet i egen budgetkonsekvensanalyse.*

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af risankizumab (Skyrizi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] ved år 5.

I AIP vil budgetkonsekvenserne være ca. 4 mio. DKK ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 88.

Tabel 8: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den reelle budgetkonsekvens for risankizumab (Skyrizi) er svær at beregne, da markedet er udsat for stor konkurrence. Da risankizumab (Skyrizi) har opnået en klinisk merværdi i forhold til den ene komparator, ustekinumab, vil budgetkonsekvensen i år 5 muligvis forekomme tidligere end antaget i denne analyse, hvis klinikere udviser præference for risankizumab (Skyrizi).

Amgros udarbejder sin egen budgetkonsekvens analyse da patientpopulationen blev ændret i Medicinrådets vurderingsrapport(2). Da det ikke var muligt at adskille disse populationer i det kliniske grundlag baseret på manglende evidens og da der eksisterer en del usikkerhed omkring patientestimatet, så vælger Amgros at anvende den øvre ende af estimatet for at kompensere for den fortsat stigende psoriasis patientpopulation(2).

*Amgros accepterer denne antagelse, da det nuværende marked er udsat for betydelig konkurrence. Amgros udarbejder sin egen budgetkonsekvensanalyse.*

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

De samme antagelser fra ansøgers hovedanalyse er stadig gældende i Amgros' budgetkonsekvensanalyse. Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af risankizumab (Skyrizi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år efter 5 år, ved et markedsoptag på 35 % for behandlingsnaive patienter og 25 % for behandlingserfarne patienter, se tabel 9.

Amgros anvender det nyeste estimat på patientpopulationen på 400 patienter fra vurderingsrapporten godkendt af Medicinrådet(2).

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 9 mio. ved år 5.

Tabel 9: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved ansøgers estimerede markedsoptag, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5 DISKUSSION

Ansøger har ikke inkluderet bivirkninger, eftersom det er accepteret, at behandlingerne er ligeværdige med hensyn til effekt- og bivirkningsprofil(1). På trods af dette, er ovenstående analyser behæftet med en vis usikkerhed.

Medicinrådet har besluttet, at der skal udarbejdes en ny behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af psoriasis. Når behandlingsvejledningen foreligger, vil Medicinrådet udarbejde en ny lægemiddelrekommandation. En ny behandlingsvejledning vil kunne påvirke behandlingsregimet, og det er derfor vigtigt at understrege, at ovenstående analyser er et øjebliksbillede, der kan ændre sig markant.

I Amgros' hovedanalyse, er de inkrementelle omkostninger for risankizumab (Skyrizi) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med guselkumab og sammenlignet med ustekinumab er de inkrementelle meromkostninger ca. [REDACTED] DKK.

Budgetkonsekvenser er beregnet ud et markedsperspektiv, og der ses derfor på hvilket lægemiddel risankizumab (Skyrizi) vil tage markedsandele fra, i hele gruppen for behandling af svær plaque psoriasis, og ikke hvilket lægemiddel i gruppen der er det billigste. Derudover er patientpopulationen steget til 400 patienter, dette ændrer dog ikke budgetkonsekvenserne da markedsoptaget er baseret på procentvise andele af markedet.

Angives lægemidlerne i AIP er de inkrementelle omkostninger for risankizumab (Skyrizi) ca. 17.000 DKK sammenlignet med guselkumab til ca. 29.000 DKK for ustekinumab og budgetkonsekvenser på ca. 9 mio. DKK efter år 5 ved en population på 400 patienter.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for risakizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis. :1–13.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for risankizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis. :1–13.
3. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis. 2018. p. 1–2.
4. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis. 2018. p. 1–2.
5. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis. 2018;(december).
6. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende tildrakizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis [Internet]. [cited 2019 Jul 2]. Available from: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)
7. Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling: 2017;
8. RADS. Lægemiddelrekommandation for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 2]. Available from: [https://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016\\_s.pdf](https://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016_s.pdf)
9. RADS. Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2018.



EL

Eskildsen, Lars &lt;lars.eskildsen@abbvie.com&gt;

Mette Hollensted; + 3

on 25-09

RE: Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for risankizumab

Kære Mette

Tak for det tilsendte udkast til vurdering af klinisk merværdi for risankizumab. Abbvie har taget udkastet til efterretning og har ikke yderligere kommentarer hertil.

Jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke for et godt og konstruktivt samarbejde med Medicinrådet om evalueringen af risankizumab.

Med venlig hilsen,

Lars

---

**LARS ESKILDSEN**

Market Access Manager

**abbvie**

AbbVie A/S

Emdrupvej 28C

DK-2100 København Ø

OFFICE +45 72 30 20 28

CELL +45 42 14 28 55

EMAIL lars.eskildsen@abbvie.com

abbvie.com



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

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om vurderingen

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

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

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

### Dokumentoplysninger

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

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Medicinrådets konklusion

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

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

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi en af følgende kategorier:

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

### 3 Forkortelser

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

## 4 Formål

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

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

## 5 Baggrund

### *Moderat til svær plaque psoriasis*

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

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

I 2014 blev psoriasis anerkendt af World Health Organisation (WHO) som en alvorlig kronisk sygdom, der ofte er yderst smertefuld og invaliderende. Dette skyldes blandt andet den stigmatisering, som ofte er forbundet med sygdommen [5]. Livskvalitetsundersøgelser viser, at mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis, og at psoriasis kan påvirke patienten på linje med diabetes og hjertekarsygdomme [5].

### *Nuværende behandling*

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen [6] og retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [4]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq 10$ , BSA  $\geq 10$  % eller DLQI  $\geq 10$ .

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

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

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

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

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

## 6 Metode

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

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

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

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

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

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

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

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

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

Klinisk spørgsmål 1 og 2:

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

Medicinrådet har, udover ovenstående studier, inddraget studieregistreringerne på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) samt data i EPAR for risankizumab, ustekinumab og guselkumab.

## 8 Databehandling

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

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



## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1 og 2

#### Klinisk spørgsmål 1

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

#### Klinisk spørgsmål 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 9.1.1 Gennemgang af studier

#### Karakteristika

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

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

#### **VOYAGE 1 (guselkumab) [14]**

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

#### **VOYAGE 2 (guselkumab) [15]**

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

Studiekarakteristika for de inkluderede studier kan ses i tabel 3.

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

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

<sup>□</sup>Stuelande jf. 'Listed Location Countries' i studieprotokol på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

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

§Ved uge 16 overgik patienter i placebobehandling til behandling med guselkumab. Ved uge 28 blev patienter, der havde opnået PASI 90, re-randomiseret 1:1 til behandling med guselkumab eller placebo frem til uge 48.

### Population

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

§Diagnosticeret eller formodet.

□Procentsatsen er opgjort på tværs af alle tre studiearme.

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

### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

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

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

#### *Risankizumab sammenlignet med ustekinumab*

##### *PASI75 (kritisk)*

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

#### *Vurdering af merværdi vedr. PASI75*

##### **Vurdering ved uge 12**

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

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



### Vurdering ved uge 52

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

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

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

### *PASI90 (vigtig)*

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

### *Vurdering af merværdi vedr. PASI90*

#### Vurdering ved uge 16

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

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

#### Vurdering ved uge 52

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

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

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

### *Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)*

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

### *Vurdering af merværdi vedr. livskvalitet målt ved DLQI*

#### **Vurdering ved uge 16**

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

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

#### **Vurdering ved uge 52**

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

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

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

### *Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)*

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

### *Vurdering af merværdi vedr. SAEs*

#### **Vurdering ved uge 16**

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

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

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

### Vurdering ved uge 16-52

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

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

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

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

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

### *Behandlingsophør (vigtig)*

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

*Vurdering af merværdi vedr. behandlingsophør: risankizumab sammenlignet med ustekinumab*

### Vurdering ved uge 16

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

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

## Vurdering ved uge 52

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

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

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

*Risankizumab sammenlignet med guselkumab*

*Vurdering af merværdi vedr. PASI75*

## Vurdering ved uge 12/16

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

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

## Vurdering ved uge 48/52

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

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

*Vurdering af merværdi vedr. PASI90*

## Vurdering ved uge 16

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

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

### Vurdering ved uge 48/52

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

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

*Vurdering af merværdi vedr. livskvalitet målt ved DLQI*

### Vurdering ved uge 16

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

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

### Vurdering ved uge 48/52

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

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

*Vurdering af merværdi vedr. SAEs*

### Vurdering ved uge 0-16

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

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

### Vurdering ved uge 16-52/0-48

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

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

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

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

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

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

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

#### *Vurdering af merværdi vedr. behandlingsophør*

##### **Vurdering ved uge 16**

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

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

##### **Vurdering ved uge 48/52**

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

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

#### 9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

## **Konklusion for klinisk spørgsmål 1 og 2:**

### *Sammenligning mellem risankizumab og ustekinumab:*

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

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

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

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

#### *Sammenligning mellem risankizumab og guselkumab:*

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

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

## 10 Andre overvejelser

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

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

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

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor:

#### *Mulighed for behandlingspause*

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

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



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

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

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

#### *Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse*

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

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

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

#### *Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.*

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

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

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

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

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

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

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

## 14 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS. Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019.
5. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
6. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende certolizumab pegol som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10480/anbefaling-af-certolizumab-pegol-til-psoriasis-vers-10.pdf>
8. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7965/anbefaling-brodalumab-psoriasis-10.pdf>
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende tildrakizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/11146/medicinraadets-anbefaling-vedr-tildrakizumab-som-mulig-standardbehandling-til-psoriasis-vers-10.pdf>
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7967/anbefaling-guselkumab-psoriasis-10.pdf>
11. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [https://dermbio.dk/year\\_report\\_2017](https://dermbio.dk/year_report_2017)
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997 [citeret 17. januar 2018];50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
13. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England) [internet]. 2018;392(10148):650–61. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097359>

14. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17.
15. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418–31.
16. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR): Risankizumab (Skyrizi). 2019.
17. European Medicines Agency. European Assessment Report (EPAR) Tremfya guselkumab. November 30, 2017. London: European Medicines Agency; 2017.
18. Clinicaltrials.gov. BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment [internet]. [citeret 29. august 2019]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02672852?term=immhance&rank=1%0D>
19. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [internet]. 2015;136(1):116-124.e7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.018>
20. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Eng j Med*. 2017;Apr 20;376:1551–60.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
<b>Diljit Kaur Knudsen</b> Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Deltager ikke	Region Nordjylland
<b>Trine Høgsberg</b> Afdelingslæge	Region Midtjylland
<b>Sumangali Chandra Prasad</b> Speciallæge	Region Syddanmark
Under udpegning	Region Sjælland
<b>Lone Skov</b> Klinisk Professor, overlæge	Region Hovedstaden
<b>Maija Bruun Haastrup</b> Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<b>Thomas Loof Hedegård</b> Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Eli Glückstadt</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Andreas H.M. Jensen</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 16 Versionslog

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

## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

#### UltIMMa 1 og 2

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

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

**VOYAGE 1**

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive guselkumab, placebo followed by guselkumab or adalimumab.
Allocation concealment	Low	Randomization generated via permuted block method. Central randomization was implemented using an interactive www response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	<p>All randomized patients were included in the primary and secondary efficacy analyses; data analyzed by randomized treatment group. Safety analyses included all patients who received <math>\geq 1</math> dose of guselkumab. Patients who discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE worsening or who started a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered nonresponders (binary endpoints) or had baseline values carried over (continuous endpoints). Other patients with missing data were considered nonresponders for binary endpoints (nonresponder imputation). Because of insufficient information on procedure and multiple imputation not used, risk of bias is judged unclear.</p> <p>DLQI response was specifically analyzed for patients with DLQI &gt; 1 at baseline (n = 320 for guselkumab, n = 319 for adalimumab), as pre-specified in study protocol (<a href="#">clinicaltrials.gov</a>). 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. <a href="#">clinicaltrials.gov</a> .
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.



**VOYAGE 2**

 Risiko for bias for studie: VOYAGE 2 [NCT02207244](#) [15].

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patients were randomized 2:1:1 to guselkumab; placebo followed by guselkumab; or adalimumab. At week 28, guselkumab-treated patients achieving PASI 90 (responders) were rerandomized in a 1:1 ratio to guselkumab or placebo. Patients were randomized using a permuted block method at baseline.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Central randomization occurred using an interactive web-based response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	To maintain the blind, both guselkumab and adalimumab placebos were administered as necessary. Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) (ClinicalTrials.gov).
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	Adequate blinding. Nothing suggests that masking/blinding was unveiled during the study.
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Unclear</b>	<p>All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. Safety analyses included all patients receiving at least 1 study agent administration (<math>\geq 1</math> dose of guselkumab).</p> <p>Patients who discontinued treatment due to lack of efficacy or an adverse event [AE] of worsening of psoriasis or started a protocol-prohibited medication/therapy to improve psoriasis were considered treatment failures. Patients meeting treatment failure criteria before week 16 and patients not returning for week-16 evaluation were considered nonresponders for the week-16 primary end point. Statistical handling of missing data/nonresponders is not clarified.</p> <p>When assessing DLQI response, the percentage of participants who achieved a DLQI score = 0 or 1 was analyzed for patients with baseline DLQI &gt; 1 only (n = 491 for guselkumab; n = 246 at week 16), as specified in the study protocol (Clinical Trials.gov).</p> <p>We consider this to be a deviation from good clinical practice, however, as only a few patients were excluded from these analyses (0.8-1 %), we do not consider this to have substantially affected the results.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.

Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

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

### Kliniske spørgsmål:

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

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

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

**PASI 75 (follow up: 12 weeks)**

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

**PASI 90 (follow up: 16 weeks)**

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

**DLQI (follow up: 16 weeks)**

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

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

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

**Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)**

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

**PASI 75 (follow up: 52 weeks)**

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

**PASI 90 (follow up: 52 weeks)**

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

**DLQI (follow up: 52 weeks)**

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

**Alvorlige uønskede hændelser (follow up: 52 weeks)**

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

**Behandlingsophør (follow up: 52 weeks)**

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

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

*Explanations*

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

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

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

**PASI 75 (follow up: 12 weeks)**

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

**PASI 90 (follow up: 16 weeks)**

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

**DLQI (follow up: 16 weeks)**

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

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

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

**Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)**

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

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

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

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

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

**PASI 75 (follow up: 16 weeks)**

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

**PASI 90 (follow up: 16 weeks)**

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

**DLQI (follow up: 16 weeks)**

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

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

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

**Behandlingsophør (follow up: 16 weeks)**

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

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

*Explanations:*

- a. Konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ værdi.



Application for the assessment of clinically added value of Skyrizi™ (risankizumab) for moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Summary.....	6
3	Literature search.....	7
3.1	Relevant studies .....	7
3.2	Main characteristics of included studies .....	8
3.2.1	UltIMMa-1 and UltIMMa-2 study characteristics.....	8
3.2.2	VOYAGE 1 and 2 study characteristics.....	9
4	Clinical questions.....	11
4.1.1	Presentation of relevant studies .....	12
4.1.2	Results per study .....	12
4.1.3	Comparative analyses.....	13
4.1.4	Added value.....	16
4.1.5	Narrative analysis of long-term data for risankizumab and guselkumab.....	17
4.1.6	Discussion .....	18
4.2	Additional considerations.....	22
5.2.1	Treatment pause .....	22
5.2.2	Dose regimen.....	23
5.2.3	Initial dose relative to maintenance dose .....	23
5.2.4	Alternative dosing: Dose reduction and extending treatment interval .....	23
5	Conclusion .....	24
	<b>References</b> .....	25
6	Appendices .....	26
6.1	Literature search.....	26
6.1.1	List of excluded articles .....	29
6.1.2	PRISMA Flow Diagram .....	31
6.1.3	Included references.....	33
6.1.4	Main characteristics of included studies .....	33
6.1.5	Results per study .....	43
6.2	Statistical methodology.....	48
6.3	Forest plots from Revman 5.3.....	50
6.4	Results per PICO .....	55
6.5	Added value.....	57

## 1 Basic information

**Table 1 Contact information**

Name	Anna Carlsson
Title	Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 42142840
E-mail	Anna.carlsson@abbvie.com
Name	Lars Eskildsen
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 42 14 28 55
E-mail	<a href="mailto:lars.eskildsen@abbvie.com">lars.eskildsen@abbvie.com</a>

**Table 2 Overview of the pharmaceutical**

Proprietary name	Skyrizi™
Generic name	Risankizumab
Marketing authorization holder in Denmark	AbbVie A/S
ATC code	L04ACXX
Pharmacotherapeutic group	Immunosuppressants, interleukin inhibitors
Active substance(s)	Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody selective to the interleukin (IL)-23 protein produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology.
Pharmaceutical form(s)	Solution for injection. The product is available in packs containing 2 pre-filled syringes and 2 alcohol pads.
Mechanism of action	Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to the p19 subunit of human interleukin 23 (IL-23) cytokine without binding to IL-12 and inhibits its interaction with the IL-23 receptor complex. IL-23 is a cytokine that is involved in inflammatory and immune responses. By blocking IL-23 from binding to its receptor, risankizumab inhibits IL-23-dependent cell signaling and release of proinflammatory cytokines.
Dosage regimen	150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Skyrizi™ is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each pack contains 2 pre-filled syringes and 2 alcohol pads.
Orphan drug designation	No

## Abbreviations

ADA: Adalimumab

BL: baseline

BSA: Body surface area

CI: Confidence Interval

CI\_low: Lower confidence Interval

CI\_high: Higher confidence Interval

DDS: Danish specialist organization guidelines

DLQI: Dermatology Quality of Life Index

EADV: European Academy of Dermatology and Venerology

EMA: European Medicines Agency

Eow: every other week

EPAR: European public assessment report

G1: Immunoglobulin G subclass 1

GUS: Guselkumab

IFN $\gamma$ : Interferon gamma

IL: Interleukin

LOCF: Last observation carried forward

NRI: Non-responder imputation

OLE: Open label extension

PASI: Psoriasis Area Severity Index

PBO: Placebo

PD: Pharmacodynamics

PK: Pharmacokinetics

PPASI: Palmoplantar Psoriasis severity index

PPD: Purified Protein derivative

Ps: Psoriasis

PsA: Psoriatic arthritis

PSS: Psoriasis Symptom Scale

PSSI: Psoriasis Scalp severity index

PY: Person years

RCT: Randomized controlled trial

RZB: Risankizumab

SAE: Serious Adverse Event

SC: Subcutaneously

SD: Standard Deviation

SE: Standard Error

SmPC: Summary of product Characteristics

sPGA: Static Physician Global Assessment

TB: Tuberculosis

TGF $\beta$ : Tumor growth factor beta

TNFi: Tumor necrosis factor inhibitor

UST: Ustekinumab

## 2 Summary

Risankizumab was approved by the European Commission on April 26<sup>th</sup> 2019 for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. This application presents the basis for the evaluation of the clinically added value of risankizumab (Skyrizi™) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy and do not have psoriatic arthropathy.

Risankizumab is a selective p19/IL-23 inhibitor that binds with high affinity to its target, presenting advantages in efficacy and safety compared to currently approved products, at a maintenance dosing four times per year.

In the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019 two comparators were chosen to evaluate the added value of risankizumab against; ustekinumab and guselkumab.

The meta-analysis based on data from the two phase 3 studies, Ultimma-1 and -2 where risankizumab was studied head to head with ustekinumab demonstrates:

- Significantly higher response rates, both in relative and absolute terms, on PASI75, PASI90 and DLQI(1/0) and in addition lower rate of SAE in 12-16 weeks data
- Significantly higher response rates, both in relative and absolute terms, on PASI75, PASI90 and DLQI(1/0) in 1 year data

The indirect therapy comparison against guselkumab on phase 3 data, showed that there was no significant difference between the two therapy options in relative or absolute terms on 12-16 weeks data.

The narrative analysis of phase 3 data at 52 weeks and 48 weeks for risankizumab and guselkumab respectively, showed that across the three efficacy outcomes (PASI75, PASI90 and DLQI (1/0)) risankizumab had higher success rates compared to guselkumab and that discontinuation rates were considerably lower for risankizumab compared to guselkumab.

Summary of data:

- Up to 60% of patients achieve complete skin clearance (PASI 100) with risankizumab after 1 year while 81-82 % reached PASI 90
- In patients reaching PASI 90 during the first 16 weeks with risankizumab or ustekinumab, significantly more maintains PASI 90 on risankizumab at week 52
- Rates of adverse events (AEs) and serious AEs are generally comparable with those observed in patients receiving placebo or ustekinumab

**Clinical question:** What is the value of risankizumab for adult therapy experienced/naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2nd generation immunomodulatory drugs without psoriatic arthropathy?

**Answer:** The assessment of added value presented in this application shows that risankizumab vs. ustekinumab generally has moderate to high added value in the short- and long term, whereas risankizumab vs. guselkumab in the short term shows no documented added value and in the longer term has numerically higher rates of PASI75, PASI90 and DLQI (1/0) as well as lower rates of discontinuation.

### 3 Literature search

A systematic literature search was conducted according to the criteria set out by the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019 to reveal data to answer the clinical questions:

1. What is the value of risankizumab for adult *therapy naïve patients* with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2<sup>nd</sup> generation immunomodulatory drugs without psoriatic arthropathy?
2. What is the value of risankizumab for adult *therapy experienced patients* with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2<sup>nd</sup> generation immunomodulatory drugs without psoriatic arthropathy?

For both clinical questions risankizumab 150mg s.c. in week 0, 4 and thereafter every 12 weeks was to be compared to:

- Ustekinumab 45mg/90mg s.c. depending on weight in week 0, 4 and thereafter every 12 weeks
- Guselkumab, 100mg s.c. in week 0, 4 and thereafter every 8 weeks

For both clinical questions the outcomes were: PASI75, PASI90, DLQI, SAEs and drug discontinuation evaluated in the short term week 12-16 and in the longest feasible time horizon.

Searches were performed on March 28<sup>th</sup> 2019. For practical reasons searches were divided into searches for direct comparisons between risankizumab and the two comparators respectively and indirect comparisons between risankizumab and the two comparators respectively. Details of the searches can be found in Appendix A, including in- and exclusion criteria, search terms and strategy.

#### Results

A total of 177 potentially relevant references were identified through searching MEDLINE and CENTRAL (see Appendix 7.1). A total of 29 reference duplicates were identified and 148 references were subsequently screened, 128 records were excluded based on titles and abstracts and 20 published full-text papers were subsequently assessed for eligibility. Of these, 15 references were excluded in full text review. A hand search for conference proceedings to cover the “Additional considerations” part of the protocol, resulted in additional 4 references being added. In total, 9 references reporting results of 6 studies were included. The PRISMA flow diagram is shown in appendix 7.1.2.

#### 3.1 Relevant studies

**Table 1: Relevant studies included in the assessment of risankizumab vs. ustekinumab**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Gordon KB, et al. 2018(1)	UltIMMa 1	NCT02684370	Start: February 2016 Complete: August 2017	1 and 2
	UltIMMa 2	NCT02684357	Start: March 2016 Complete: September 2017	

**Table 2: Relevant studies included in the assessment of risankizumab vs. guselkumab**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Blauvelt et al. 2017 (3)	VOYAGE-1	NCT02207231	November 2014 –September 2015	1 and 2
Reich et al. 2017(4)	VOYAGE-2	NCT02207244	November 2014– October 2015	1 and 2

### 3.2 Main characteristics of included studies

The efficacy and safety of risankizumab has been evaluated in a comprehensive phase 3 program in 2,109 subjects, consisting of four phase 3-studies. Three of the studies were controlled by active comparators that are used as standard therapy options in clinical practice in Denmark; adalimumab and ustekinumab. All patients from these trials could enroll in an open label extension study, "LIMMitless", where active treatment with risankizumab was used in up to 5 years of continuous treatment.

**Figure 1: Phase 3 study program for risankizumab**

	ultimma-1 1311.3	ultimma-2 1311.28	immhance 1311.4	immvent 1311.30
CT.gov Identifier	NCT02684370	NCT02684357	NCT02672852	NCT02694523
Arms	1.Risankizumab: 150mg 2.Ustekinumab : 45/90mg 3.Placebo	1.Risankizumab: 150mg 2.Ustekinumab : 45/90mg 3.Placebo	1.Risankizumab: 150mg 2.Placebo	1.Risankizumab: 150mg 2.Adalimumab: 80mg at week 0, then 40mg Q2W
Duration	52 weeks Primary @ 16 weeks Secondaries @ 52 weeks	52 weeks Primary @ 16 weeks Secondaries @ 52 weeks	104 weeks Primary @ 16 weeks Secondaries @ 52 weeks	48 weeks Primary @ 16 weeks Secondaries @ 44 weeks
Sample Size	Total: 506 Risankizumab: 304 Ustekinumab: 100 Pbo: 102	Total: 491 Risankizumab: 294 Ustekinumab: 99 Pbo: 98	Total: 500 Risankizumab: 400 Placebo: 100	Total: 605 Risankizumab: 301 Adalimumab: 304
Primary Endpoints	PASI 90 and sPGA 0/1 @ week 16 (vs pbo)	PASI 90 and sPGA 0/1 @ week 16 (vs pbo)	PASI 90 and sPGA 0/1 @ week 16 (vs pbo)	PASI 90 and sPGA 0/1 @ week 16 (vs ada)
<b>Patients from all four phase 3 studies enroll into the open-label extension study (LiMMitless/M15-997/NCT03047395)</b>				

N = 2102

Based on the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019, the data included in the application originate from the studies; UltIMMa-1 and -2.

The main characteristics of included studies are summarized in tables A2, appendix 7.1.4.

#### 3.2.1 UltIMMa-1 and UltIMMa-2 study characteristics

UltIMMa-1 and UltIMMa-2 were replicate phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled and active comparator-controlled trials conducted at 139 sites in Europe, Asia and North America. The main objectives



of both studies were to assess the efficacy and safety of risankizumab, compared with ustekinumab and placebo in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis(1).

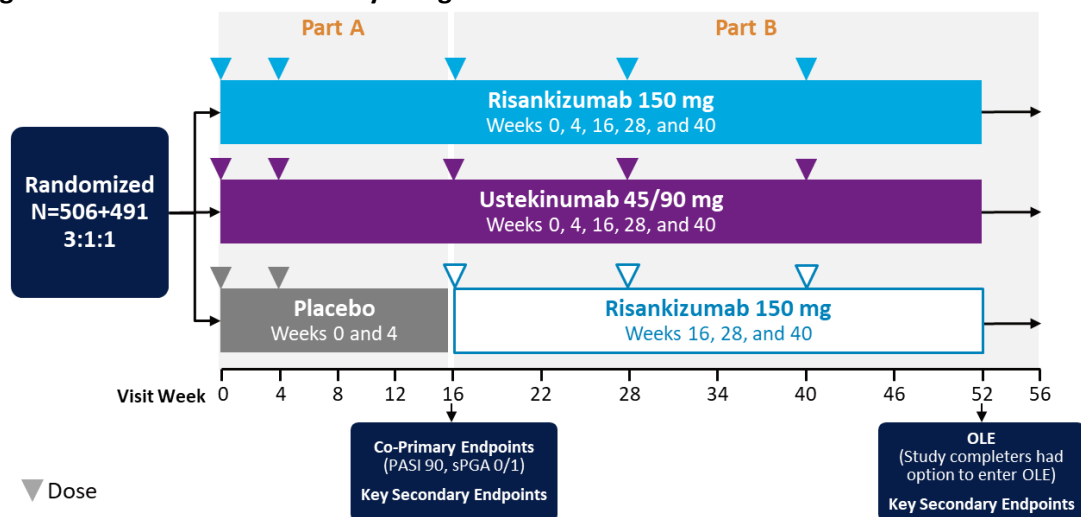
Patients (997 patients; 506 in UltIMMA-1 and 491 in UltIMMA-2) were stratified by weight and previous exposure to tumor necrosis factor inhibitor and randomly assigned (3:1:1) to receive 150 mg risankizumab, 45 mg or 90 mg ustekinumab (weight-based per label), or placebo (Figure 2). Following the 16-week double-blind treatment period (part A), patients initially assigned to placebo switched to 150 mg risankizumab at week 16; other patients continued their originally randomized treatment (part B, double-blind, weeks 16–52)(1).

Interactive response technology was used for randomization and patients, investigators and study personnel remained masked until study completion. A double-dummy strategy was used to maintain blinding, keeping risankizumab or ustekinumab and placebo identical in appearance(1).

### Primary Endpoints

- Achievement of  $\geq 90\%$  reduction from baseline PASI score (PASI 90) at Week 16
- Achievement of a sPGA score of clear or almost clear at Week 16

**Figure 2: UltIMMa-1 and -2 study design**



OLE = Open Label Extension; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician's Global Assessment.

The populations included in the studies reflects the Danish population including experience with biologic treatment. Thus 34–41% of patients had previous exposure to biologic therapy(1).

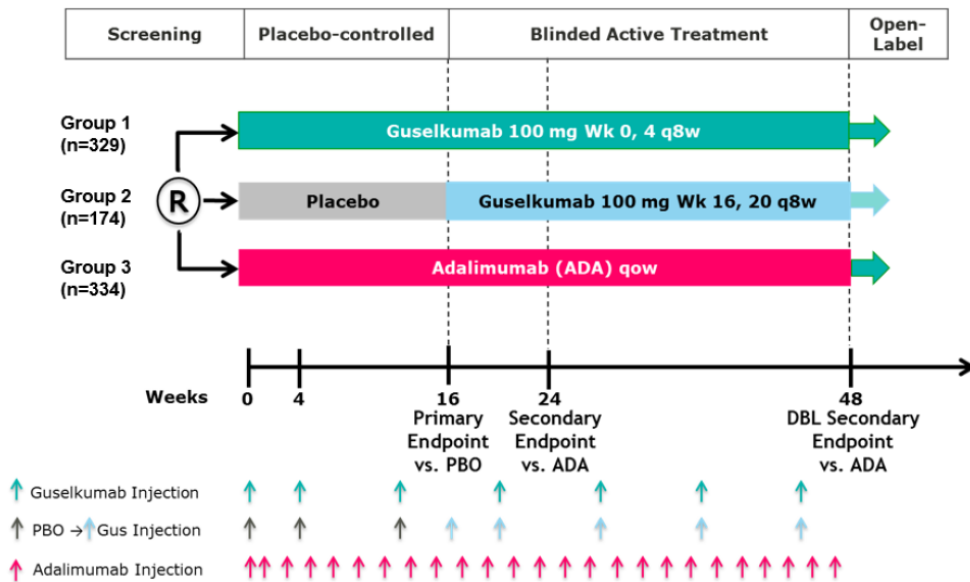
For more details on study characteristics, see Appendix 7.1.4.

### 3.2.2 VOYAGE 1 and 2 study characteristics

VOYAGE 1 and VOYAGE 2 were placebo- and active-comparator controlled studies with identical study designs through week 24, to assess the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of guselkumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are candidate for phototherapy or systemic therapy (Figure 3 and 4). The designs diverge beyond Week 24, with each study addressing a distinct aspect of psoriasis treatment between week 24 and 48. In the VOAYGE 1 study, treatment of subjects randomized to guselkumab and adalimumab continued through week 48 to allow for an evaluation of the durability of response and comparative efficacy and safety during one year of continuous treatment. VOYAGE

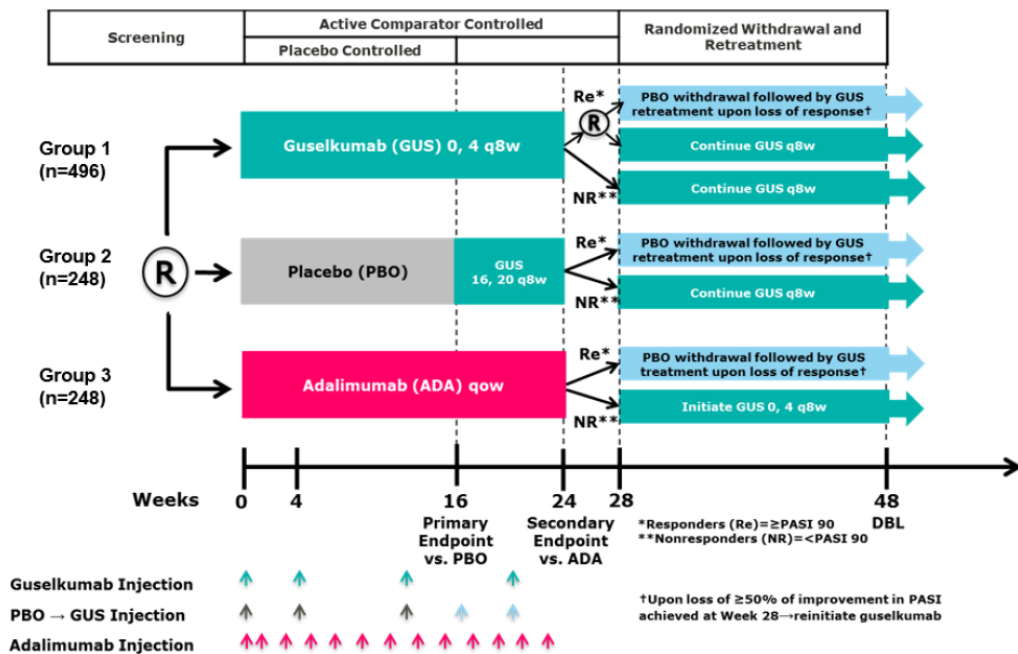
2 incorporated randomized withdrawal and retreatment design elements from week 28 and beyond, to assess the efficacy and safety of guselkumab maintenance dosing relative to withdrawal of treatment in PASI 90 responders. VOYAGE 2 also provides efficacy and safety information on adalimumab PASI 90 non-responders who transitioned to guselkumab treatment at week 28(3, 4).

Figure 3: VOYAGE 1 study design



Abbreviations: ADA: adalimumab; Gus: Guselkumab; PBO: Placebo; Q8W: every 8 weeks; qow: every other week. Source: Medicinrådets Anbefalingsrapport Guselkumab Psoriasis

Figure 4: VOYAGE 2 study design



Abbreviations: ADA: adalimumab; Gus: Guselkumab; PBO: Placebo; NR: non-responders; Re: responders Q8W: every 8 weeks; qow: every other week. Source: Medicinrådets Anbefalingsrapport Guselkumab Psoriasis

For more details on study characteristics, see Appendix 7.1.4.

## 4 Clinical questions

Following the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019 two clinical questions were posed:

- Q1: What is the value of risankizumab for adult therapy naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2nd generation immunomodulatory drugs without psoriatic arthropathy?
  
- Q2: What is the value of risankizumab for adult therapy experienced patients with moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for 2nd generation immunomodulatory drugs without psoriatic arthropathy?

Intervention:

- Risankizumab 150 mg s.c. in week 0, 4 and thereafter every 12 weeks

Comparators:

- Ustekinumab 45mg/90mg s.c. depending on weight in week 0, 4 and thereafter every 12 weeks
- Guselkumab, 100 mg s.c. in week 0, 4 and thereafter every 8 weeks

Outcomes:

- PASI75
- PASI90
- DLQI
- SAEs
- Drug discontinuation

As per the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019, the questions will be evaluated in the short term, week 12-16, and in the longest feasible time horizon.

In addition to the two clinical questions listed above, the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019 included additional considerations regarding the assessment of therapeutic value of risankizumab, these included;

- Data on treatment interruptions
- Documentation on dose reductions or extensions of dose intervals
- Documentation regarding the relationship between initial and maintenance dose

No published study results are yet available for risankizumab or guselkumab that enables analysis of the specific value of risankizumab in populations who are 100% therapy-naïve or 100% therapy-experienced respectively. Therefore, it has been chosen to conduct one single comparative analysis of the patient populations included in the UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. For question 2 regarding clinical value in therapy experienced patients, the IMMvent study covers adalimumab treated non-responders (<PASI50 after 16 weeks) and partial responders (PASI50- <PASI90 after 16 weeks).

#### 4.1.1 Presentation of relevant studies

##### UltIMMa-1 and -2

UltIMMa-1 and UltIMMa-2 were replicate, randomized, double-blind, placebo-controlled and active comparator-controlled trials. These trials will be used for direct and indirect comparison(1).

Please see 4.2.1 for further descriptions.

##### VOYAGE 1 and VOYAGE 2

VOYAGE 1 and VOYAGE 2 were placebo- and active-comparator controlled studies with identical study designs through Week 24, to assess the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of guselkumab. These trials will be used for indirect comparison(3, 4).

Please see 4.2.3 for further descriptions.

#### 4.1.2 Results per study

The detailed results from the included studies are summarized in Appendix 7.1.5 in tables A3. Here only the results used in the comparative analysis are presented. The clinical question is divided into four parts depending on time horizon and comparator.

**Table 3: Ustekinumab and risankizumab study results by outcome, week 12-16**

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	PASI 75, 12 weeks		PASI 90, 16 weeks		DLQI (0/1), 16 weeks		SAE, 16 weeks		Discontinuation, 16 weeks	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
UltIMMa 1 (Gordon 2018)(1)	Risankizumab 150mg	304	264	86.8%	229	75.3%	200	65.8%	7	2.3%	5	1.6%
	Ustekinumab 45/90 mg	100	70	70.0%	42	42.0%	43	43.0%	8	8.0%	1	1.0%
	Placebo	102	10	9.8%	5	4.9%	8	7.8%	3	2.9%	4	3.9%
UltIMMa 2 (Gordon 2018) (1)	Risankizumab 150mg	294	261	88.8%	220	74.8%	196	66.7%	6	2.0%	2	0.7%
	Ustekinumab 45/90 mg	99	69	69.7%	47	47.5%	46	46.5%	3	3.0%	3	3.0%
	Placebo	98	8	8.2%	2	2.0%	4	4.1%	1	1.0%	4	4.1%

**Table 4: Guselkumab and risankizumab study results by outcome, week 12-16**

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	PASI 75, 16 week*		PASI 90, 16 week		DLQI (0/1), 16 week		SAE, 16 week		Discontinuation, 16 week	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VOYAGE-1 (Blauvelt 2017)(3)	Guselkumab 100 mg	329	300	91.2%	241	73.3%	180	54.7%	8	2.4%	7	2.1%
	Adalimumab 40 mg EOW	334	244	73.1%	166	49.7%	123	36.8%	6	1.8%	10	3.0%
	Placebo	174	10	5.7%	5	2.9%	7	4.0%	3	1.7%	7	4.0%
	Guselkumab 100 mg	496	428	86.3%	347	70.0%	254	51.2%	8	1.6%	18	3.6%

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	PASI 75, 16 week*		PASI 90, 16 week		DLQI (0/1), 16 week		SAE, 16 week		Discontinuation, 16 week	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VOYAGE-2 (Reich 2017)(4)	Adalimumab 40 mg EOW	248	170	68.5%	116	46.8%	96	38.7%	6	2.4%	11	4.4%
	Placebo	248	20	8.1%	6	2.4%	8	3.2%	3	1.2%	15	6.0%
UltIMMa 1 (Gordon 2018)(1)	Risankizumab 150mg	304	264	86.8%	229	75.3%	200	65.8%	7	2.3%	5	1.6%
	Ustekinumab 45/90 mg	100	70	70.0%	42	42.0%	43	43.0%	8	8.0%	1	1.0%
	Placebo	102	10	9.8%	5	4.9%	8	7.8%	3	2.9%	4	3.9%
UltIMMa 2 (Gordon 2018)(1)	Risankizumab 150mg	294	261	88.8%	220	74.8%	196	66.7%	6	2.0%	2	0.7%
	Ustekinumab 45/90 mg	99	69	69.7%	47	47.5%	46	46.5%	3	3.0%	3	3.0%
	Placebo	98	8	8.2%	2	2.0%	4	4.1%	1	1.0%	4	4.1%

Note: \*PASI 75 at week 12 for risankizumab

**Table 5: Ustekinumab and risankizumab study results by outcome, week 52**

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	N, part B	PASI 75, 52 weeks		PASI 90, 52 weeks		DLQI (0/1), 52 weeks		SAE, week 16-52*		Discontinuation, week 16-52	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
UltIMMa 1 (Gordon 2018)(1)	Risankizumab 150mg	304	297	279	91.8%	249	81.9%	229	75.3%	16	5.4%	13	4.3%
	Ustekinumab 45/90 mg	100	99	70	70.0%	44	44.0%	47	47.0%	4	4.0%	6	6.0%
	Placebo	102	97	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UltIMMa 2 (Gordon 2018)(1)	Risankizumab 150mg	294	291	269	91.5%	237	80.6%	208	70.7%	13	4.5%	15	5.1%
	Ustekinumab 45/90 mg	99	94	76	76.8%	50	50.5%	44	44.4%	4	4.3%	7	7.1%
	Placebo	98	94	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Note: \*rates are based on the N, part B

### 4.1.3 Comparative analyses

Risankizumab was directly compared with ustekinumab in two phase III-trials, UltIMMa-1 and -2. All primary and secondary endpoints were met and with a similar safety profile as ustekinumab(1). As per the *Handbook of the Medicines Council's process and methodologies for new pharmaceuticals and indication expansions version 2.2(5)*, a meta-analysis summarizing the results of the two studies has been performed using RevMan 5.3(6).

Risankizumab has not been directly compared to guselkumab in any published randomized trials. As per the *Handbook of the Medicines Council's process and methodologies for new pharmaceuticals and indication expansions version 2.2(5)*, an indirect comparison between risankizumab and guselkumab has been performed based on Buchers methodology(7) applied to meta-analyses across UltIMMa-1 and -2 and Voyage-1 and -2.

**Table 6: Results of meta-analysis of included outcomes for risankizumab vs. ustekinumab, 12-16 weeks**

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	Risankizumab/Ustekinumab RR				Absolute difference (AD)				Event rate*
			RR	CI_low	CI_high	P value	AD	CI_low	CI_high	P value	
PASI75	ULTIMMA1 and 2	FE	1.26	1.14	1.38	<0.00001	18.2%	9.8%	26.5%	<0.00001	69.8%
	D.O.	RE	1.26	1.14	1.38	<0.00001	18.2%	9.8%	26.5%	<0.00001	69.8%
PASI90	D.O.	FE	1.68	1.43	1.97	<0.00001	30.4%	19.2%	43.4%	<0.00001	44.7%
	D.O.	RE	1.67	1.42	1.96	<0.00001	30.0%	18.8%	42.9%	<0.00001	44.7%
DLQI	D.O.	FE	1.48	1.26	1.75	<0.00001	21.5%	11.6%	33.5%	<0.00001	44.7%
	D.O.	RE	1.48	1.25	1.74	<0.00001	21.5%	11.2%	33.1%	<0.00001	44.7%
SAE	D.O.	FE	0.39	0.18	0.86	0.02	-3.4%	-4.5%	-0.8%	0.02	5.5%
	D.O.	RE	0.38	0.17	0.86	0.02	-3.4%	-4.6%	-0.8%	0.02	5.5%
Discontinuation	D.O.	FE	0.58	0.17	1.97	0.38	-0.8%	-1.7%	1.9%	0.38	2.0%
	D.O.	RE	0.56	0.08	3.95	0.59	-0.9%	-1.8%	5.9%	0.59	2.0%

Note: RE (Random Effects estimate), FE (Fixed Effects estimate). \* assumed event rate based on event rate for ustekinumab patients in ULTIMMA 1 and 2. (1, 6)

Across the three efficacy outcomes, the meta-analyses demonstrate significantly better results for risankizumab compared to ustekinumab. The lower confidence estimates on the absolute difference is well above the adjusted least clinically relevant difference of 7.5% set out in the protocol. For the SAE and discontinuation outcomes, risankizumab in comparison with ustekinumab the analyses do not show any significant benefit.

Both the fixed- and random effects estimates are reported for the meta-analyses using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in both fixed effects and random effects models in Revman 5.3 (see Forest plots included in appendix 7.3)(6). As expected for the two repeated ULTIMMA trials, the statistics on heterogeneity confirms that heterogeneity is not an issue (see appendix 7.2 and 6.3).

Absolute effects, defined as risk-difference assuming ustekinumab event rate across the ULTIMMA-1 and -2 trials were calculated using the estimated risk ratio from the meta-analyses (see appendix 7.2 for further descriptions on statistical methodology).

**Table 7: Results of indirect treatment comparison of included outcomes for risankizumab vs. guselkumab, 12-16 weeks**

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	Risankizumab/Guselkumab RR			Absolute difference (AD)			Event rate*
			RR	CI_low	CI_high	AD	CI_low	CI_high	
PASI75	ULTIMMA1 and 2 VOYAGE 1 and 2	FE	0.79	0.45	1.38	-18.8%	-48.6%	33.4%	88.2%
	D.O.	RE	0.79	0.44	1.41	-18.4%	-49.0%	35.9%	88.2%
PASI90	D.O.	FE	0.78	0.31	2.00	-15.4%	-49.3%	71.0%	71.3%
	D.O.	RE	0.74	0.27	2.01	-18.6%	-51.9%	71.7%	71.3%
DLQI	D.O.	FE	0.74	0.35	1.57	-13.4%	-34.0%	30.0%	52.6%
	D.O.	RE	0.72	0.32	1.63	-14.5%	-35.7%	33.2%	52.6%
SAE	D.O.	FE	0.80	0.19	3.38	-0.4%	-1.6%	4.6%	1.9%
	D.O.	RE	0.74	0.17	3.22	-0.5%	-1.6%	4.3%	1.9%
Discontinuation	D.O.	FE	0.50	0.16	1.56	-1.5%	-2.5%	1.7%	3.0%
	D.O.	RE	0.52	0.16	1.64	-1.5%	-2.5%	1.9%	3.0%

Note: RE (Random Effects estimate), FE (Fixed Effects estimate). \* assumed event rate based on event rate for guselkumab patients across the Voyage-1 and-2 trials. (1, 3, 4, 6)

For both the efficacy outcomes and the SAE and discontinuation outcomes, the analyses do not show any significant benefit for risankizumab in comparison with guselkumab.

The numerically negative, but non statistically significant results for the indirect comparison of risankizumab vs. guselkumab are mainly explained by substantially higher response rates in the placebo arm of the UltIMMa-1 trial. The response rates in this placebo arm is approximately double of the placebo arms in UltIMMa-2 and Voyage-1 and -2. Except for PASI75, risankizumab has consistently higher response rates for efficacy outcomes based on the UltIMMa and Voyage trials. An unadjusted risk ratio of the response rates across the UltIMMa and Voyage trials would result in RR's of; 0.99, 1.05 and 1.22 for PASI75, PASI90 and DLQI (0/1) respectively for risankizumab vs. guselkumab based on the numbers in Table 4.

Both the fixed- and random effects estimates are reported for the meta-analyses using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in both fixed effects and random effects models in RevMan 5.3 (see Forest plots included in appendix 7.3)(6). As expected for the two repeated UltIMMa trials, and the Voyage-1 and-2 trials the statistics on heterogeneity confirms that heterogeneity is not an issue (see appendix 7.2 and 6.3).

Based on the meta-analyses across the UltIMMa trials, and the Voyage-1 and-2 trials of the effects of risankizumab vs. placebo and guselkumab vs. placebo respectively, the methodology developed by Bucher et al(7) has been applied (see appendix 7.2 for further descriptions on statistical methodology).

Absolute effects, defined as risk-difference assuming ustekinumab event rate across the UltIMMa-1 and -2 trials were calculated using the estimated risk ratio from the meta-analyses (see appendix 7.2 for further descriptions on statistical methodology).

**Table 8: Results of meta-analysis of included outcomes for risankizumab vs. ustekinumab, 52 weeks**

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	Risankizumab/Ustekinumab RR				Absolute difference (AD)				Event rate*
			RR	CI_low	CI_high	P value	AD	CI_low	CI_high	P value	
PASI75 **	ULTIMMA 1 and 2	FE	1.25	1.14	1.36	<0.00001	18.3%	10.3%	26.4%	<0.00001	73.4%
	D.O.	RE	1.24	1.13	1.36	<0.00001	17.6%	9.5%	26.4%	<0.00001	73.4%
PASI90	D.O.	FE	1.72	1.48	2.00	<0.00001	34.0%	22.7%	47.2%	<0.00001	47.2%
	D.O.	RE	1.71	1.47	1.99	<0.00001	33.5%	22.2%	46.8%	<0.00001	47.2%
DLQI	D.O.	FE	1.60	1.36	1.87	<0.00001	27.4%	16.5%	39.8%	<0.00001	45.7%
	D.O.	RE	1.60	1.36	1.87	<0.00001	27.4%	16.5%	39.8%	<0.00001	45.7%
SAE (week 16-52)	D.O.	FE	1.19	0.55	2.56	0.65	0.8%	-1.8%	6.3%	0.65	4.0%
	D.O.	RE	1.19	0.55	2.55	0.66	0.8%	-1.8%	6.2%	0.66	4.0%
Discontinuation	D.O.	FE	0.72	0.38	1.36	0.31	-1.8%	-4.1%	2.4%	0.31	6.5%
	D.O.	RE	0.72	0.38	1.36	0.31	-1.8%	-4.1%	2.4%	0.31	6.5%

Note: RE (Random Effects estimate), FE (Fixed Effects estimate). \* assumed event rate based on event rate for ustekinumab patients in UltIMMa 1 and 2. \*\* PASI 75 results based on SmPC(1, 6)

Across the three efficacy outcomes, the meta-analyses demonstrate significantly better results for risankizumab compared to ustekinumab. The lower confidence estimates on the absolute difference is well above the adjusted least clinically relevant difference of 7.5% set out in the protocol. For the SAE and discontinuation outcomes, risankizumab in comparison with ustekinumab the analyses do not show any significant benefit.

Both the fixed- and random effects estimates are reported for the meta-analyses using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in both fixed effects and random effects models in Revman 5.3 (see Forest plots included in appendix 7.3)[5]. As expected for the two repeated UltIMMa trials, and the Voyage-1 and-2 trials the statistics on heterogeneity confirms that heterogeneity is not an issue (see appendix 7.2 and 6.3).

Absolute effects, defined as risk-difference assuming ustekinumab event rate across the UltIMMa-1 and -2 trials were calculated using the estimated risk ratio from the meta-analyses (see appendix 7.2 for further descriptions on statistical methodology).

#### 4.1.4 Added value

Following the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019, the adjusted least clinically relevant difference for all outcomes in the protocol are 7.5% absolute difference applied for the relevant confidence limits, except for SAEs where 2.5% was set. The classification of clinical value applying to relative differences is described in the *Handbook of the Medicine councils process and methodologies for new pharmaceuticals and indication expansions version 2.2(5)*.

**Table 9: Classification of preliminary added value, positive outcomes**

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe baseret på den komplementære hændelse	
		Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger
Foreløbig kategori	Stor merværdi	LL > 1,33	Ikke muligt
	Moderat merværdi	1,33 ≥ LL > 1,11	LL > 1,25
	Lille merværdi	1,11 ≥ LL > 1,00 og UL ≤ 1,33	1,25 ≥ LL > 1,11 og UL < 1,50
	Merværdi af ukendt størrelse	1,11 ≥ LL > 1,00 og UL > 1,33	1,25 ≥ LL > 1,11 og UL > 1,50
	Ingen dokumenteret merværdi	0,90 < LL ≤ 1,00 og UL ≥ 1,00	0,80 < LL ≤ 1,11 og UL ≥ 1,00
	Negativ værdi	UL < 1,00	UL < 1,00

UL = Øvre grænse for konfidensinterval  
 LL = Nedre grænse for konfidensinterval



**Table 10: Classification of preliminary added value, negative outcomes**

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe		
		Dødelighed	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger
Foreløbig kategori	Stor merværdi	UL < 0,85	UL < 0,75 og risiko ≥ 5 % <sup>a</sup>	Ikke muligt
	Moderat merværdi	0,85 ≤ UL < 0,95	(0,75 ≤ UL < 0,90) eller (UL < 0,75 og risiko < 5 % <sup>b</sup> )	UL < 0,80
	Lille merværdi	0,95 ≤ UL < 1,00 og LL ≥ 0,85	0,90 ≤ UL < 1,00 og LL ≥ 0,75	0,80 ≤ UL < 0,90 og LL ≥ 0,50
	Merværdi af ukendt størrelse	0,95 ≤ UL < 1,00 og LL < 0,85	0,90 ≤ UL < 1,00 og LL < 0,75	0,80 ≤ UL < 0,90 og LL < 0,50
	Ingen dokumenteret merværdi	1,00 ≤ UL < 1,05 og LL ≤ 1,00	1,00 ≤ UL < 1,11 og LL ≤ 1,00	0,90 ≤ UL < 1,25 og LL ≤ 1,00
	Negativ værdi	LL > 1,00	LL > 1,00	LL > 1,00

UL = Øvre grænse for konfidensinterval

LL = Nedre grænse for konfidensinterval

a: Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignende grupper

b: Risikoen er < 5 % i begge sammenlignende grupper

For the positive outcomes (PASI 75, PASI 90, DLQI (1/0)) and the negative outcomes (SAEs and Discontinuation) an assesment of preliminary added value of risankizumab vs ustekinumab and guselkumab respectively has been performed and is presented in Table 11.

**Table 11: Clinical value assessment**

RZB vs UST, 12-16 weeks	PASI 75	PASI 90	DLQI	SAE	Discontinuation
Predefined threshold for absolute difference reached	Yes	Yes	Yes	No	No
Clinical value	Moderat merværdi	Stor merværdi	Moderat merværdi	Moderat merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
RZB vs UST, 52 weeks					
Predefined threshold for absolute difference reached	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Clinical value	Moderat merværdi	Stor merværdi	Stor merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
RZB vs GUS, 12-16 weeks					
Predefined threshold for absolute difference reached	Yes	Yes	Yes	No	No
Clinical value	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi

The assesment of preliminary added value shows that risankizumab vs. ustekinumab generally has moderate to high added value in the short term and long term, whereas risankizumab vs. guselkumab in the short term shows no documented added value.

#### 4.1.5 Narrative analysis of long-term data for risankizumab and guselkumab

Risankizumab has not been directly compared to guselkumab, however for short term 12-16 weeks it is possible to perform indirect therapy comparison using the placebo arms in the UltIMMa-1 and -2 and the Voyage-1 and-2 trials respectively. In the longer term up to 52 weeks, a common control-arm to base indirect therapy comparison has not been identified as placebo patients were switched to guselkumab or risankizumab after 16 weeks in these trials and as the active control arms used adalimumab and ustekinumab respectively. The IMMvent trial, where patients were randomized to either risankizumab or adalimumab and reported data for 48 weeks, does not include an adalimumab control arm that is comparable to the adalimumab arm in the Voyage 1 trial, as adalimumab patients in IMMvent were re-randomized at week 16 based on response(8).

The Voyage-1 trial has reported data for 48, 52 and 100 weeks, however the data published for 52 and 100 weeks by Griffiths et al.(9) reported 52 week data only graphically in percentages and therefore the 48 week data from Voyage 1 published by Blauvelt et al.(3) represents the longest follow up for guselkumab that can be compared to risankizumab data after 52 weeks from the UltIMMa-1 and -2(1).

**Table 12: Long term outcomes, risankizumab and guselkumab**

Study name (Author year) (ref)	Treatment	Time point	N	PASI 75		PASI 90		DLQI (0/1)		SAE		Discontinuation	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VOYAGE-1 (Blauvelt 2017)	Guselkumab 100 mg	48 weeks	329	289	87.8%	251	76.3%	200	60.8%	16	4.9%	28	8.5%
	Adalimumab 40 mg EOW		334	209	62.6%	160	47.9%	124	37.1%	15	4.5%	52	15.6%
UltIMMa 1 (Gordon 2018)	Risankizumab 150mg	52 weeks	304	279	91.8%	249	81.9%	229	75.3%	16	5.4%*	13	4.3%
	Ustekinumab 45/90 mg		100	70	70.0%	44	44.0%	47	47.0%	4	4.0%*	6	6.0%
UltIMMa 2 (Gordon 2018)	Risankizumab 150mg	52 weeks	294	291	99.0%	237	80.6%	208	70.7%	13	4.5%*	15	5.1%
	Ustekinumab 45/90 mg		99	94	94.9%	50	50.5%	44	44.4%	4	4.3%*	7	7.1%

Note: \*rates are based on the N, part B

Across the three efficacy outcomes risankizumab had higher success rates after 52 weeks compared to 48 weeks for guselkumab. Especially for DLQI (1/0) risankizumab patients in the UltIMMa-1 and -2 had 10-15% higher rates after 52 weeks compared to guselkumab patients in the Voyage-1 trial after 48 weeks. On SAE risankizumab patients had a slightly higher rate in UltIMMa-1 and slightly lower rate in UltIMMa-2 compared to guselkumab patients in the Voyage-1 trial. Rates of discontinuation are considerably higher for guselkumab patients in the Voyage-1 compared to the risankizumab patients in UltIMMa-1 and -2. It is worth noting that the rate of discontinuation for adalimumab patients in the Voyage-1 trial is considerably higher than rates found for ustekinumab patient in the UltIMMa-1 and -2 trials.

#### 4.1.6 Discussion

##### PASI100

The direct comparison of risankizumab vs. ustekinumab demonstrates substantial added value for risankizumab on the outcomes chosen in the Medicines Council protocol of March 20<sup>th</sup> 2019. In addition, on

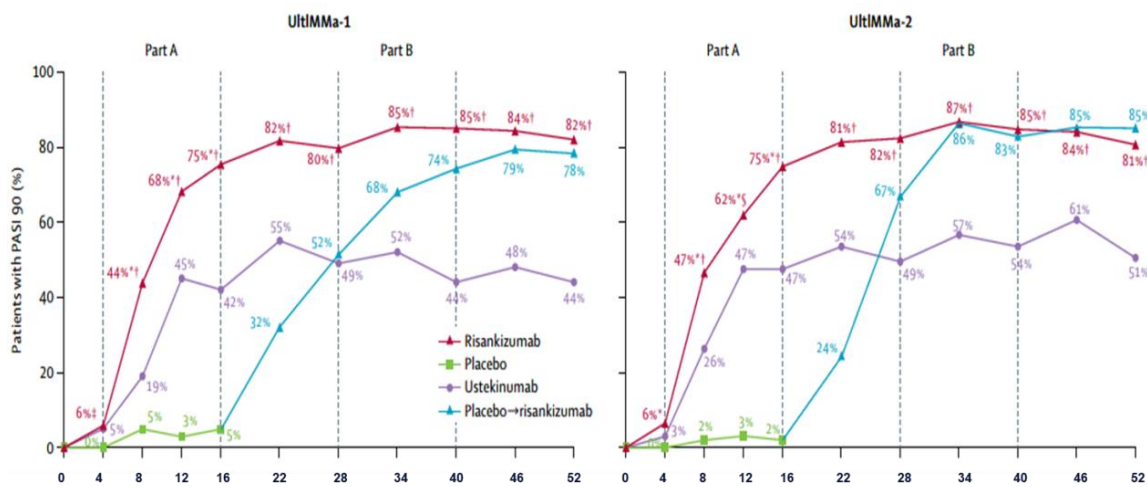
hard to reach outcomes like PASI100, the UltIMMa-1 and -2 trials found that 56.3% and 59.5% of risankizumab patients reached this important target compared to 21.0% and 30.3% of ustekinumab patients after 52 weeks. In the Voyage-1 trial 47.4% of guselkumab patients had reached PASI100 after 48 weeks in comparison.

As expected, these high clinical responses with risankizumab correlated well with increased quality of life(1). At week 52, DLQI 0 or 1 response rates were 71-75% in patients continuing on risankizumab compared with 44–47% in patients on ustekinumab. More than half of patients on risankizumab reported complete resolution of itching, pain, burning, and redness by week 52 compared with a third of patients on ustekinumab.

### Fast onset of response

As can be seen in the comparative analysis, risankizumab has in the UltIMMa trials demonstrated a fast onset of response. At week 12 and after only 2 doses, 68% and 62% of risankizumab patients achieved PASI90, vs 45% and 47% of ustekinumab patients in the UltIMMa-1 and -2 trials respectively(1). The fast onset of response was also reflected in the high rate of risankizumab patients who reported no or little influence of their psoriasis on their quality of life as measured by DLQI (0/1) after 16 weeks and 3 doses; 65.8%, 66.7% respectively in UltIMMa-1 and -2 trials (Figure 5) (1). The corresponding rates for ustekinumab patients were 43.0%, 46.5%(1) and for guselkumab patients in the Voyage-1 and -2 trials; 54.7%, 51.2%(3, 4).

**Figure 5: PASI90 response, week 0 – week 52, UltIMMa-1 and -2**



Note: Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. p-values for comparison vs. ustekinumab: \*p=0.0476; †p=0.0015; ‡p=0.0007; §p<0.0001; ¶p=0.0012; ||p=0.0009. Non responder imputation. Source: Gordon et al 2018(1)

### Maintenance of response

The fast onset of high response rates for risankizumab patients with minimal dosing was maintained in the UltIMMa trials up to 52 weeks. From week 16 (entry into part B of the UltIMMa trials) to week 52, 88% of risankizumab patients maintained their PASI 90 response. After only 4 weeks in part B, the maintenance of response for risankizumab patients was significantly higher compared to ustekinumab patients in the UltIMMa trials (Figure 6,  $p=0.0476$ )(1). It is worth noting that only 3 doses (week 16, 28 and 40) were administered during the maintenance phase of the UltIMMa trials (Figure 6).

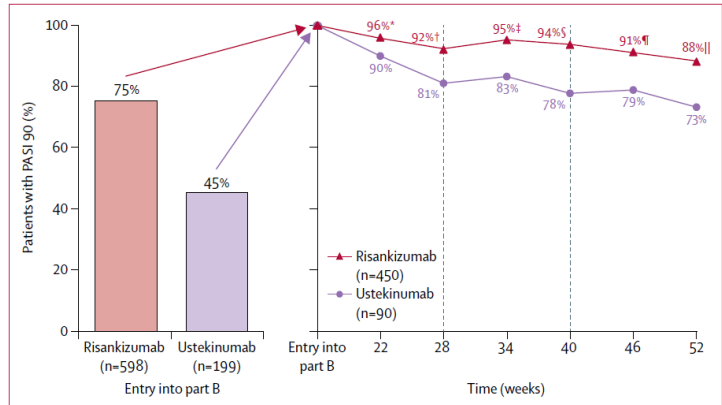
### Robust response across subgroups

The durable responses were seen across and irrespectively of patients' baseline characteristics as shown in a pooled analysis of the UltIMMa trials based on 52 weeks data(2). The proportion of patients achieving PASI90 was significantly higher among risankizumab patients compared to ustekinumab patients across all subgroups ( $P < .001$ ) (Figure 7). The proportion of patients who achieved PASI90 across subgroups ranged from 77.6% to 85.9% for risankizumab vs 30.8% to 56.3% for ustekinumab. Variation in response for ustekinumab based on patients' baseline characteristics was thus considerably higher for ustekinumab patients compared to risankizumab patients where very limited variation was seen(2).

Prior failure on biologics was associated with lower PASI90 response rate for ustekinumab patients, however not for risankizumab patients(2).

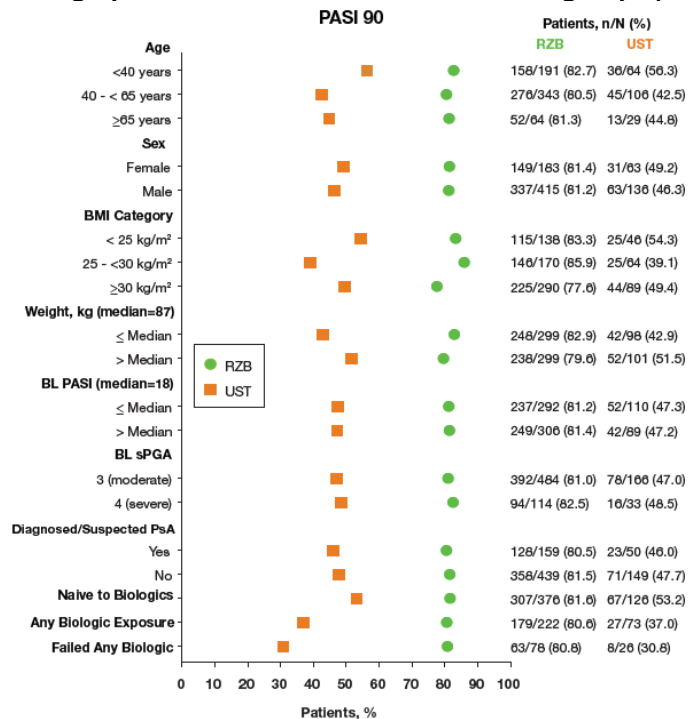
Both high and low Body Mass Index (BMI) was associated with high variation in PASI90 response rate for ustekinumab patients and substantially lower variation for risankizumab patients(2).

**Figure 6: Maintenance of PASI 90 response (non-responder imputation) from entry of part B through to week 52 integrated across UltIMMa-1 and UltIMMa-2**



Note: Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. p-values for comparison vs. ustekinumab: \* $p=0.0476$ ; † $p=0.0015$ ; ‡ $p=0.0007$ ; § $p<0.0001$ ; ¶ $p=0.0012$ ; || $p=0.0009$ . Source: Gordon et al 2018(1)

**Figure 7: Patients Achieving PASI 90 at Week 52 by Baseline Demographics and Disease Characteristics Subgroups (NRI)**



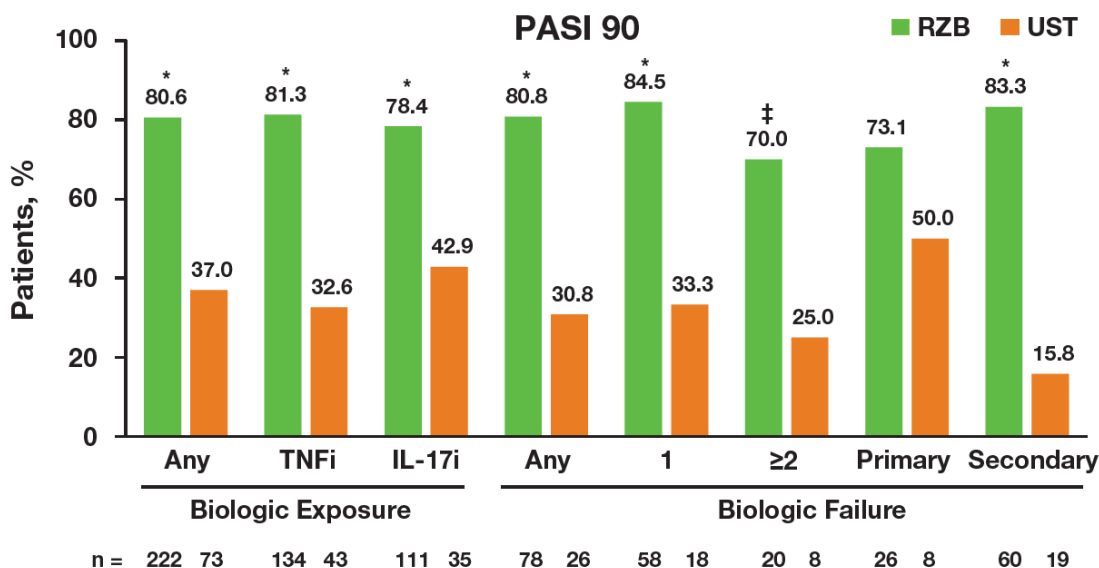
Note: BL = Baseline; BMI = Body Mass Index; NRI = non-responder imputation; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; RZB = risankizumab; sPGA = static Physician's Global Assessment; UST = ustekinumab. Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population (all randomized patients). Source: Foley et al. 2019(2).

**Robust response irrespectively of biologic exposure or failure**

In the pooled analysis of the UltIMMa trials presented by Foley et al.(2), robust responses were seen across all subgroups based on prior biologic exposure or failure. At week 52, PASI 90 was achieved in significantly more RZB-treated patients compared with UST-treated patients, regardless of prior biologic exposure, prior biologic failure, and reasons for failure (primary and secondary non-response [P < .001 for all except ≥ 2 biologic failure subgroup (P < .05)] and primary biologic failure subgroup, which was not significant) (Figure 8).

- PASI 90 was achieved in 80.6% of patients who had any prior biologic exposure and were treated with RZB vs 37% of patients who had any prior biologic exposure and received UST (P < .001)
- Similarly, PASI 90 was achieved in 80.8% of patients who had experienced any prior biologic failure and were treated with RZB vs 30.8% of patients who had experienced any prior biologic failure and received UST (P < .001)
- The proportion of patients achieving PASI90 was significantly higher among risankizumab patients compared to ustekinumab patients across all subgroups (P < .001) (Figure 7)

**Figure 8: Proportion of Patients Achieving PASI 90 across prior treatment subgroups, week 52**



Note: \*P < .001; †P < .01; ‡P < .05 vs UST. IL-17i = interleukin-17 inhibitor; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RZB = risankizumab; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UST = ustekinumab. Intention-to-treat population (all randomized patients). Missing data were imputed as non-responders. Source: Foley et al. 2019(2)

**Absolute PASI**

In its latest guideline for psoriasis, the Danish Society of Dermatology recommends absolute PASI ≤ 3 as a new therapy target, as a response to the many new and effective therapy options(10). To present the value of risankizumab in this context, the integrated analysis of the UltIMMa trials, Gooderham et al. presented data on absolute PASI at the World Congress of Dermatology 2019 is of relevance(11). At baseline, risankizumab and ustekinumab patients in the UltIMMa trials had an average PASI of 20.6 and 19.2, respectively. At week 16; 43.1% vs 18.1% patients reached an absolute PASI response threshold of PASI=0, of PASI ≤ 1 58.9% vs 30.2%, and PASI ≤ 3 82.9% vs 60.8% for risankizumab and ustekinumab patients

respectively. These high rates of response were durable and at week 52 the proportion were; PASI = 0, 57.9% vs 25.6%; PASI ≤ 1, 69.9% vs 38.7%; PASI ≤ 3, 87.1% vs 59.8% for risankizumab and ustekinumab respectively. All results were significant with P < 0.001(11).

## 4.2 Additional considerations

### 5.2.1 Treatment pause

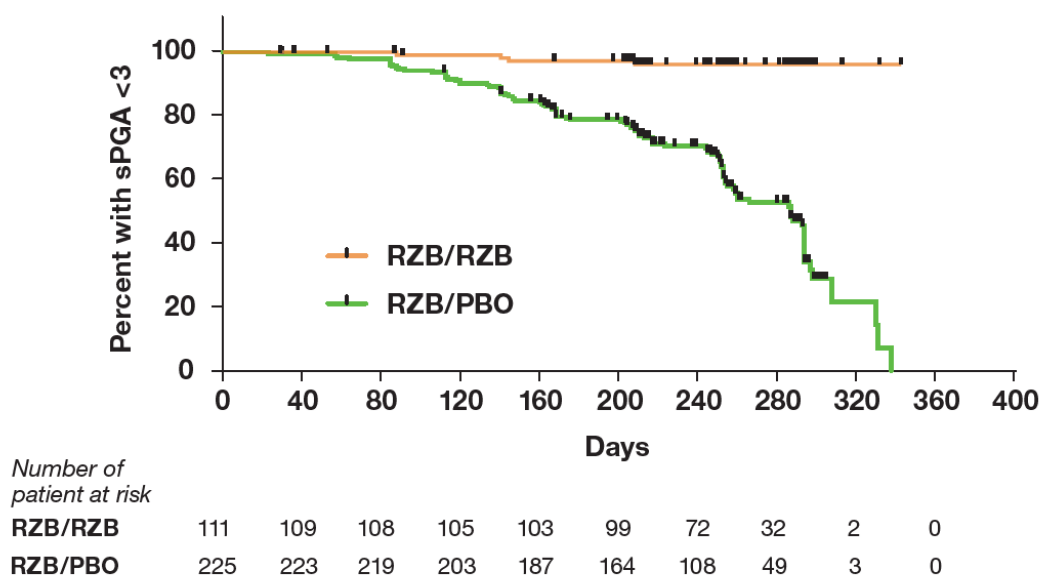
As stated in the protocol by the Medicines Council March 20<sup>th</sup> 2019, psoriasis is a chronic disease requiring continuous treatment. However, in clinical practice there is a need to know that treatment can be interrupted for reasons of for example severe infection, pregnancy or surgery(10).

Treatment interruption was investigated in the IMMhance study(12). At week 16, risankizumab was superior to placebo on the co-primary endpoints of sPGA of clear or almost clear (83.5% risankizumab vs 7.0% placebo) and PASI 90 (73.2% risankizumab vs 2.0% placebo).

Among subjects with sPGA of clear or almost clear at week 28 in IMMhance, 81.1% (90/111) of subjects re-randomized to continued treatment with risankizumab maintained this response at week 104, compared to 7.1% (16/225) who were re-randomized to withdrawal from risankizumab(12). Of these subjects, 63.1% (70/111) re-randomized to continued treatment with risankizumab achieved a sPGA clear response at week 104 compared to 2.2% (5/225) who were re-randomized to withdrawal from risankizumab. Statistically significant differences were observed as early as a single missed risankizumab dose (i.e., starting at week 40)(12). No cases of rebound (defined as ≥ 25% increase in PASI relative to baseline within 60 days after re-randomization) occurred in subjects who had risankizumab treatment withdrawn.

Median time to loss of response (sPGA ≥ 3) was significantly different between patients re-randomized to continuous RZB (not reached) compared with PBO (288 days/41 weeks) (P<.001)(8).

**Figure 9: Time until sPGA score of ≥ 3 (relapse) for patients re-randomised at Week 28**



RZB, risankizumab; PBO, placebo; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician’s Global Assessment. Dashes represents patients that were censored since they have no data beyond the indicated time point.

Data on efficacy and safety in re-treatment with risankizumab has not yet been published in a peer-reviewed journal. Data from the EPAR based on the IMMhance study(12), however, show no new safety concerns in patients withdrawn from treatment following improvement in their disease who then relapsed, and were re-treated(7). Of the 40 sPGA responders at Week 28 in IMMhance, who were re-randomized to withdrawal (placebo) in Part B, relapsed (sPGA  $\geq$  3), and had at least 1 dose of risankizumab re-treatment at least 16 weeks prior to the re-treatment data cut-off (22 September 2017), 85% (34/40) regained sPGA of clear or almost clear. Only 65.0% of patients achieved PASI 90 at week 16 of re-treatment which is a slightly worse result as comparing to naïve patients who received treatment with risankizumab at the beginning of the study.

Efficacy is best maintained when continuous dosing is applied, as demonstrated in the IMMhance study(12). Interruption of patients with an initial high response rate (sPGA 0 or 1) gives significantly lower response-rates compared with continuous administration of risankizumab at the approved dosing. Although some patients may maintain response there is currently no way of identifying who these patients are.

### 5.2.2 Dose regimen

The 150 mg dose and dosing regimens (e.g week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter) was selected based on the results of the Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Risankizumab(8). This analysis included data from a phase 1 and phase 2 studies(13, 14). The modelling indicated a clear exposure-response relationship. Exposure-response analyses of the data from the Phase 3 trials confirmed that the clinical regimen of 150 mg at week 0, 4 and then every 12 weeks achieved the maximum (plateau) of response as described by  $E_{max}$  models, across endpoints and subgroups(8, 15).

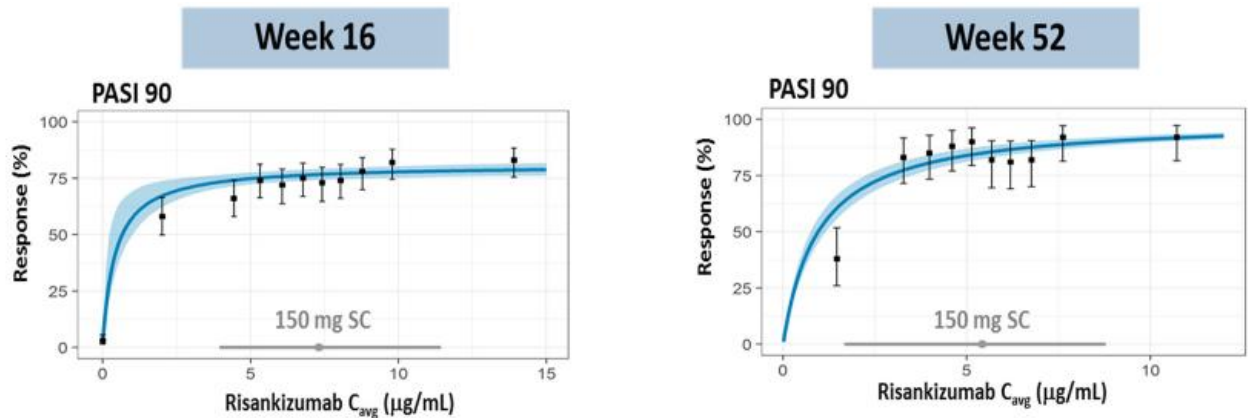
### 5.2.3 Initial dose relative to maintenance dose

All currently approved biologics are approved with induction dosing(10). The purpose of induction dose is to ensure that patients feel better faster, i.e. by increasing serum concentrations early. The PK-PD modelling predicted that inclusion of the additional dose at week 4 would provide higher PASI 90 response rates at earlier time points. In the UltIMMa trials, PBO patients who switched to risankizumab at week 16 received every 12 week dosing (i.e., they did not receive the week 0 and 4 induction doses) and similar efficacy was observed at week 52. There is a ramp up of efficacy in terms of PASI 90/100 responses following the week 0 and 4 induction doses in UltIMMa -1 and -2. At week 16, after induction doses at weeks 0 and 4, 75% of patients achieved a PASI 90 response. In contrast, at week 32 (16 weeks after receiving a single risankizumab dose), only ~60% of patients originally randomized to PBO achieved a PASI 90 response(1).

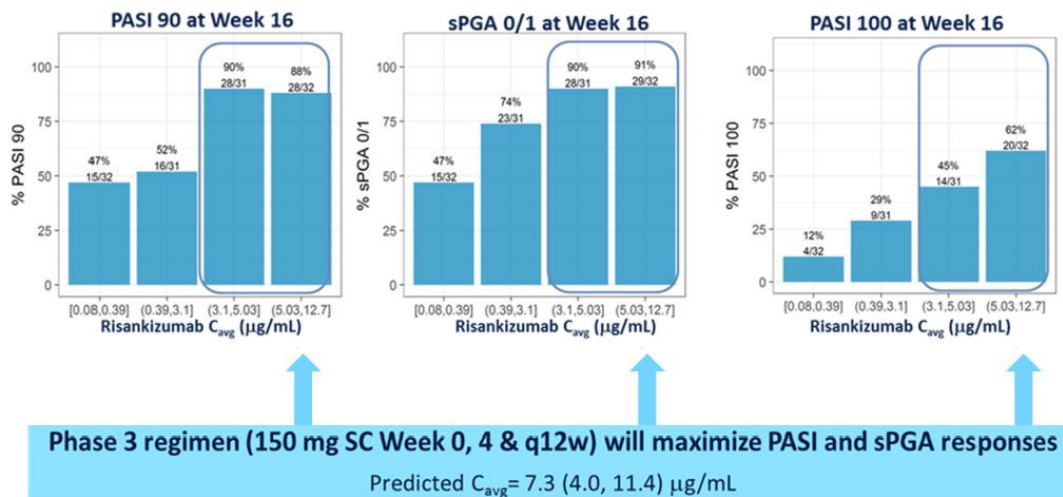
### 5.2.4 Alternative dosing: Dose reduction and extending treatment interval

Studies investigating dose reduction or prolongation of intervals have not yet been performed with risankizumab. Based on data from phase 2 trial, doses of 150 mg are predicted to result in near maximal PASI 90 and PASI 100 rates (Figure 10 and 11)(15). Additional increases in dose of risankizumab up to two-fold (300 mg) are predicted to result in no more than a 5% increase in PASI 90 response rates(8). In addition, alternative dosing regimens were investigated in this PK/PD analysis. Based on PK-PD considerations alone, the week 0, week 4 and every 8 week regimen offers only minimal advantages over every 12 week dosing, while for every 16 week dosing, decreased efficacy was observed(8).

**Figure 10: Relationship between risankizumab exposure (plasma C<sub>avg</sub>) and PASI 90, PASI 100 and sPGA 0/1 responses at week 16 and week 52 in the phase 2 and phase 3 trials**



**Figure 11: Relationship between risankizumab plasma exposure (C<sub>avg</sub>) and observed PASI 90, PASI 100 and sPGA 0/1 responses at week 16 in the phase 2 Trial**



## 5 Conclusion

Risankizumab is a selective p19/IL-23 inhibitor that binds with high affinity to its target, presenting advantages in efficacy and safety compared to currently approved products, at a maintenance dosing four times per year.

Up to 60% of patients achieve complete skin clearance (PASI 100) with risankizumab after 1 year, while 81-82 % reached PASI 90, showing a significant difference versus ustekinumab. Rates of adverse events (AEs) and serious AEs are generally comparable with those observed in patients receiving placebo or ustekinumab

Risankizumab vs. ustekinumab generally has moderate to high added value in the short- and long term, whereas risankizumab vs. guselkumab in the short term shows no documented added value and in the longer term has numerically higher rates of PASI75, PASI90 and DLQI (1/0) as well as lower rates of discontinuation.



## References

1. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England). 2018;392(10148):650-61.
2. Foley P SB, Valdecantos W, Photowala H, Zhan T, Menter A Durable Efficacy of Risankizumab Compared with Ustekinumab Across Subgroups of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Integrated , Analysis of Two Phase 3 Trials. American Academy of Dermatology (AAD) Meeting 2019 Washington DC, USA, 2019 P9780. 2019.
3. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):405-17.
4. 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, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):418-31.
5. Medicinrådet. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser Version 2.2. <https://medicinraadet.dk/media/11071/haandbog-for-medicinraadets-proces-og-metode-vedr-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser-version-22.pdf2019>.
6. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
8. Risankizumab EPAR.
9. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, et al. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2018;17(8):826-32.
10. Dansk Dermatologisk Selskab Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2019.
11. Gooderham M PA, Photowala H, Zhan T, Strober B Durable Absolute Psoriasis Area and Severity Index Improvement Through 52 Weeks of Risankizumab Treatment: An Integrated Analysis of Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, World Congress of Dermatology 2019, Milan, Italy, June 10-15. 2019.
12. Langley RG BA, Gooderham M, Papp K, Philipp S,Wu JJ, Igarashiet A al. Langley RG, Blauvelt A, Gooderham M, Papp K, Philipp S,Wu JJ, Igarashiet A al. Efficacy and safety of continuous Q12W risankizumab versus treatment withdrawal: Results from the phase 3 IMMhance trial. American Academy of Dermatology (AAD) Meeting 2019 Washington DC, USA. 2019.
13. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;136(1):116-24.e7.
14. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(16):1551-60.
15. Khatri A SA, Polepally AR, Othman AA. Exposure-Response Relationships for Efficacy and Safety of Risankizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analyses of Phase 2 and 3 Clinical Trials (Poster 9908). American Academy of Dermatology Annual Meeting March 2019, Washington DC, USA

## 6 Appendices

### 6.1 Literature search

**Table A1: Inclusion and exclusion criteria related to Clinical question nr 1 and 2**

Inclusion criteria	<p>Population: Moderate to severe plaque psoriasis in adults (≥ 18 years) <b>bio naïve and bio experienced</b></p> <p>Intervention(s): Risankizumab, Skyrizi™</p> <p>Comparator(s): Ustekinumab, STELARA, guselkumab, TREMFYA – at approved dosing</p> <p>Outcomes: Minimum one of the following: PASI 75, PASI 90, DLQI 0 or 1, SAE, discontinuations</p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: Randomized controlled trials (RCT), minimum 12 weeks</p> <p>Language restrictions: English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: No</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Other forms of psoriasis than plaque psoriasis</p> <p>Intervention(s): Other interventions than declared in the protocol</p> <p>Comparator(s): Treatments and dosage outside the tested and approved.</p> <p>Outcomes: NA</p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: Other study designs than RCT, for example observational, reviews etc.s</p> <p>Language restrictions: Other languages than English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: NA</p>

Search strategy: MEDLINE (Pubmed) and CENTRAL (Cochrane Library) Date: March 28, 2019

#### MEDLINE (via PubMed)

Direct comparison to ustekinumab or guselkumab

#	Search
1	Psoriasis[Mesh]
2	psoriasis[tiab]
3	1 or 2
4	"BI 655066"[nm]
5	"BI 655066"[tiab] or risankizumab[tiab]
6	4 or 5
7	Ustekinumab[Mesh]
8	ustekinumab[tiab] or Stelara[tiab] or CNTO-1275[tiab]
9	Guselkumab[nm]
10	guselkumab[tiab] or Tremfya [tiab]
9	7 or 8 or 9 or 10

10	3 and 6 and 9
----	---------------

Indirect comparison to guselkumab

#	Search
1	Psoriasis[Mesh]
2	psoriasis[tiab]
3	1 or 2
4	"BI 655066"[nm]
5	"BI 655066"[tiab] or risankizumab[tiab]
6	4 or 5
7	Guselkumab[nm]
8	guselkumab[tiab] or Tremfya [tiab]
9	7 or 8
1	3 and (6 or 9)

CENTRAL (via Cochrane Library)

Direct comparison to ustekinumab or guselkumab

#	Search
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	("BI 655066" or risankizumab):ti,ab,kw
5	(ustekinumab or Stelara or CNTO-1275):ti,ab,kw
6	(guselkumab or Tremfya):ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	#3 and #4 and #7

Indirect comparison to guselkumab

#	Search
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	("BI 655066" or risankizumab):ti,ab,kw
5	(guselkumab or Tremfya):ti,ab,kw
6	#4 or #5
7	#3 and #6

Added search string per mail from the Medicines Council, 2019-03-27:

**PubMed**

("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])

**Ovid MEDLINE**

- 1 randomized controlled trial.pt.
- 2 controlled clinical trial.pt.
- 3 randomi?ed.ab.
- 4 placebo.ab.
- 5 clinical trials as topic.sh.
- 6 randomly.ab.
- 7 trial.ti.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 exp animals/ not humans.sh.
- 10 8 not 9

## 6.1.1 List of excluded articles

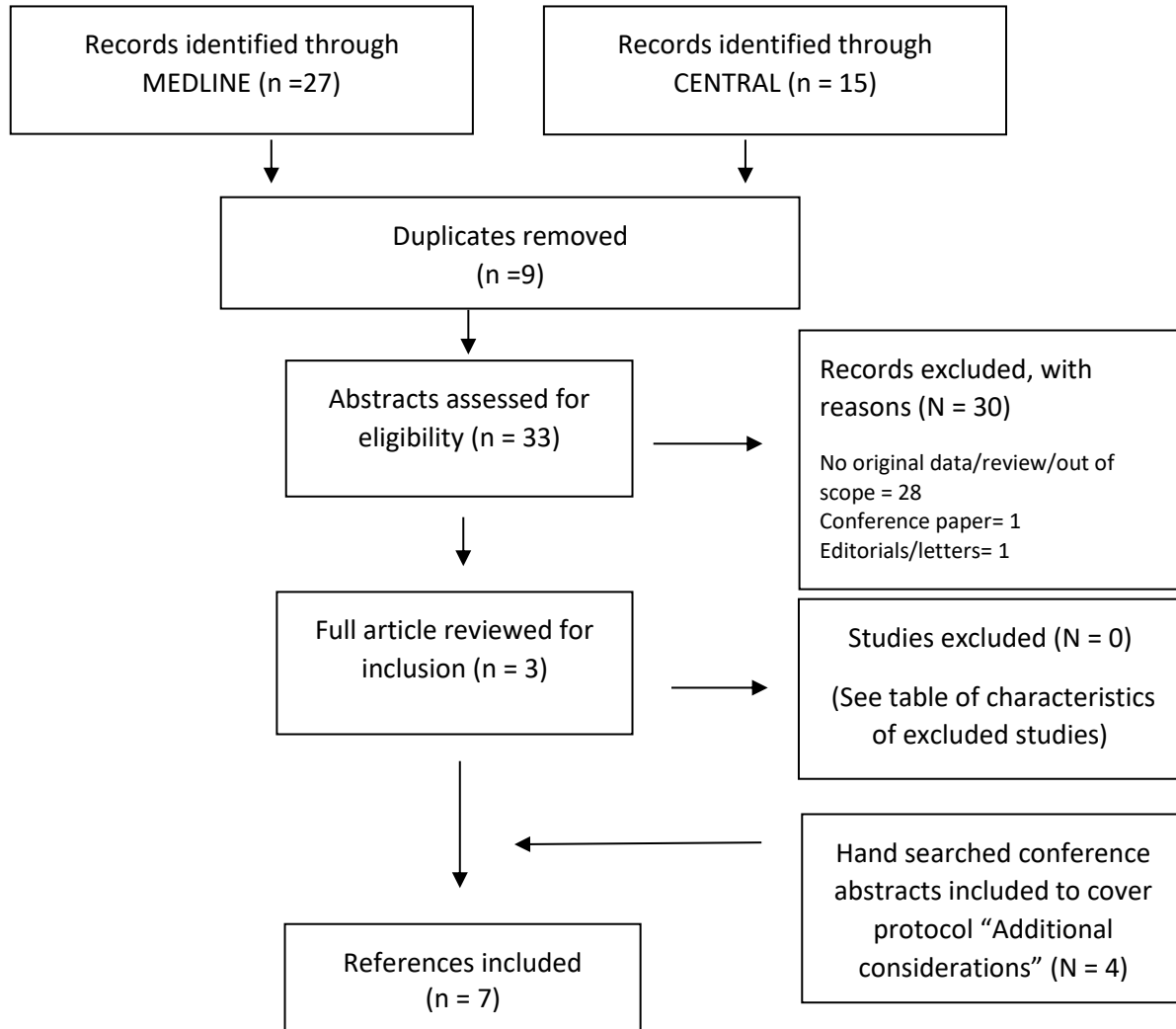
### Indirect comparison to guselkumab

Title	Publication	Reason for exclusion
A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis	Gordon KB. et al. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):136-44.	Phase II trial with different than approved dosing of guselkumab and small sample size. (n= 293 divided in 7 groups where the 100 mg every 8 weeks group was only n=42)
Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab:results from the Phase 3 VOYAGE 2 study	Gordon KB. Et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Nov;32(11):1940-1949.	Out of scope. Outcomes not included in PICO
Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions a secondary analysis of 2 randomized clinical trials	Foley P et al. JAMA dermatology, 2018, 154(6), 676-683	Out of scope. Outcomes not included in PICO
Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis:a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study	Nemoto O et al. Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):689-696.	Phase II trial with different than approved dosing of guselkumab and small sample size.
First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis	Zhuang Y. et al. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Nov;72(11):1303-1310.	Phase I trial with different than approved dosing of guselkumab and small sample size.
Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis:safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Krueger JG et al. J Allergy Clin Immunol. 2015 Jul;136(1):116-124.e7	Phase I trial with different than approved dosing of risankizumab.
Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. The New England Journal of Medicine, 376(16), 1551–1560. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607017">https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607017</a>	Papp, K. A., Blauvelt, A., Bukhalo, M., Gooderham, M., Krueger, J. G., Lacour, J.-P., ... Padula, S. J. (2017). The New England Journal of Medicine, 376(16), 1551–1560. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607017">https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607017</a>	No original data
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, R. G., Tsai, T.-F., Flavin, S., Song, M., Randazzo, B., Wasfi, Y., ... Puig, L. (2018). The British Journal of Dermatology, 178(1), 114–123. <a href="https://doi.org/10.1111/bjd.15750">https://doi.org/10.1111/bjd.15750</a>	No comparable data for risankizumab
Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies.	Gordon, K. B., Blauvelt, A., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., Randazzo, B., ... Griffiths, C. E. M. (2018). The British Journal of Dermatology, 178(1), 132–139. <a href="https://doi.org/10.1111/bjd.16008">https://doi.org/10.1111/bjd.16008</a>	Time horizon not matching risankizumab trials and Medicine Council protocol time horizon
Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study.	Ferris, L. K., Ott, E., Jiang, J., Hong, H. C.-H., Li, S., Han, C., & Baran, W. (2019). The Journal of Dermatological Treatment, 1–8.	Out of scope. Outcomes not included in PICO, Device assessment.
Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial.	Papp, K. A., Blauvelt, A., Kimball, A. B., Han, C., Randazzo, B., Wasfi, Y., ... Griffiths, C. E. M. (2018). Journal of the European Academy of Dermatology and	No original data on outcomes selected

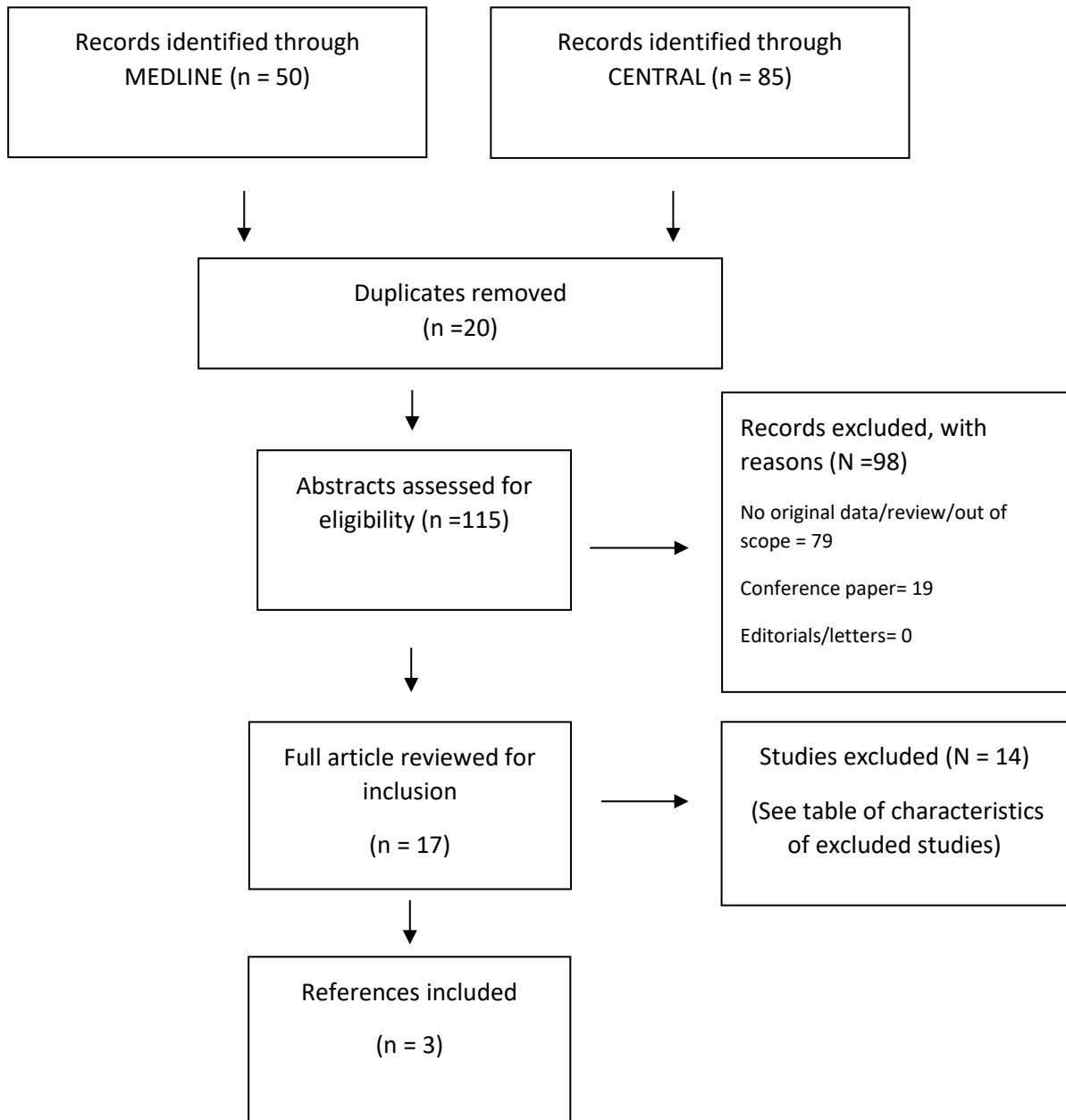
Title	Publication	Reason for exclusion
	Venereology : JEADV, 32(9), 1515–1522. <a href="https://doi.org/10.1111/jdv.14910">https://doi.org/10.1111/jdv.14910</a>	
Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies.	Armstrong, A. W., Reich, K., Foley, P., Han, C., Song, M., Shen, Y.-K., ... Papp, K. A. (2019). American Journal of Clinical Dermatology, 20(1), 155–164. <a href="https://doi.org/10.1007/s40257-018-0396-z">https://doi.org/10.1007/s40257-018-0396-z</a>	No relevant original data on selected outcomes
Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomised VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. The British Journal of Dermatology. <a href="https://doi.org/10.1111/bjd.17454">https://doi.org/10.1111/bjd.17454</a>	Reich, K., Papp, K. A., Armstrong, A. W., Wasfi, Y., Li, S., Shen, Y. K., ... Kimball, A. B. (2018). The British Journal of Dermatology. <a href="https://doi.org/10.1111/bjd.17454">https://doi.org/10.1111/bjd.17454</a>	Time horizon not matching risankizumab trials, no original data for safety reported on 52 weeks.
Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Ohtsuki, M., Kubo, H., Morishima, H., Goto, R., Zheng, R., & Nakagawa, H. (2018). The Journal of Dermatology, 45(9), 1053–1062.	Japanese pivotal trial, population not included.

6.1.2 PRISMA Flow Diagram

**Direct comparison to ustekinumab or guselkumab**



**Indirect comparison to guselkumab**





### 6.1.3 Included references

Reference	Relevant for clinical question, comparison and outcome
Gordon, K. B., Strober, B., Lebwohl, M., Augustin, M., Blauvelt, A., Poulin, Y., ... Bachelez, H. (2018). Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. <i>Lancet (London, England)</i> , 392(10148), 650–661. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31713-6">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31713-6</a>	Q1 and Q2, direct comparison, PASI75, PASI90, DLQI, SAEs and discontinuation
Griffiths, C. E. M., Papp, K. A., Kimball, A. B., Randazzo, B., Song, M., Li, S., ... Blauvelt, A. (2018). Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. <i>Journal of Drugs in Dermatology : JDD</i> , 17(8), 826–832.	Q1 and Q2, indirect comparison, PASI75, PASI90, DLQI, SAEs and discontinuation in the longest possible term
Reich, K., Armstrong, A. W., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., Randazzo, B., ... Gordon, K. B. (2017). 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> , 76(3), 418–431. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042">https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042</a>	Q1 and Q2, indirect comparison, PASI75, PASI90, DLQI, SAEs and discontinuation
Blauvelt, A., Papp, K. A., Griffiths, C. E. M., Randazzo, B., Wasfi, Y., Shen, Y.-K., ... Kimball, A. B. (2017). 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> , 76(3), 405–417. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041">https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041</a>	Q1 and Q2, indirect comparison, PASI75, PASI90, DLQI, SAEs and discontinuation
Khatri A SA, Polepally AR, Othman AA. Exposure-Response Relationships for Efficacy and Safety of Risankizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analyses of Phase 2 and 3 Clinical Trials (Poster 9908). American Academy of Dermatology Annual Meeting March 2019, Washington DC, USA	Additional considerations selected in the Medicines Council protocol, dose regime
Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . 2015;136(1):116-24.e7.	Additional considerations selected in the Medicines Council protocol, dose regime
Langley RG BA, Gooderham M, Papp K, Philipp S, Wu JJ, Igarashiet A al. Langley RG, Blauvelt A, Gooderham M, Papp K, Philipp S, Wu JJ, Igarashiet A al. Efficacy and safety of continuous Q12W risankizumab versus treatment withdrawal: Results from the phase 3 IMMhance trial. American Academy of Dermatology (AAD) Meeting 2019 Washington DC, USA. 2019.	Additional considerations selected in the Medicines Council protocol, treatment pause
Gooderham M PA, Photowala H, Zhan T, Strober B Durable Absolute Psoriasis Area and Severity Index Improvement Through 52 Weeks of Risankizumab Treatment: An Integrated Analysis of Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, World Congress of Dermatology 2019, Milan, Italy, June 10-15. 2019.	Discussion on outcomes measures
Foley P SB, Valdecantos W, Photowala H, Zhan T, Menter A Durable Efficacy of Risankizumab Compared with Ustekinumab Across Subgroups of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Integrated, Analysis of Two Phase 3 Trials. American Academy of Dermatology (AAD) Meeting 2019 Washington DC, USA, 2019 P9780. 2019.	Additional considerations selected in the Medicines Council protocol, prior biological exposure or failure
Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;376(16):1551-60.	Additional considerations selected in the Medicines Council protocol, dose regimen

### 6.1.4 Main characteristics of included studies

**Table 2A UltIMMA 1**

<b>Trial name</b>	<b>UltIMMA 1</b>								
NCT number	NCT02684370								
Objective	This study was performed alongside Ultimma 2 in order to assess the efficacy and safety of Risankizumab compared to placebo or ustekinumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis								
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomized, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials; Gordon KB et al, Lancet, 2018.								
Study type and design	Multi center, Randomized, double-blinded, placebo-controlled and active comparator-controlled. Following randomization(3:1:1) , patients were screened for eligibility in a period of 1-6 weeks followed by a 16 weeks double-blinded treatment period. Patients received either 150mg Riza, Ustekinumab based on the patients' weight or placebo subcutaneously. After this period of treatment, the ones randomized to placebo switched to 150mg Riza and the other treatment arms continued their original randomized treatment. During this time period, the patients received the study drug subcutaneously at week 16, 28 and 40. Efficacy outcomes were assessed at weeks 4, 8, 12, 16, 22, 28, 34, 40, 46 and 52. Safety was monitored continuously.								
Follow-up time	Efficacy outcomes were assessed at weeks 4, 8, 12, 16, 22, 28, 34, 40, 46 and 52. Safety was monitored continuously								
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Male or female patients with age <math>\geq</math> 18 years at screening.</li> <li>- Have a diagnosis of chronic plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis) for at least 6 months before the first administration of study drug.</li> <li>- Have stable moderate to severe chronic plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis at both Screening and Baseline (Randomisation):</li> <li>- Have an involved body surface area (BSA) <math>\geq</math> 10% and</li> <li>- Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score <math>\geq</math> 12 and</li> <li>- Have a static Physician Global Assessment (sPGA) score of <math>\geq</math> 3.</li> <li>- Must be candidates for systemic therapy or phototherapy for psoriasis treatment, as assessed by the investigator.</li> <li>- Must be a candidate for treatment with Stelara® (ustekinumab) according to local label</li> </ul> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-plaque forms of psoriasis (including guttate, erythrodermic, or pustular)</li> <li>- Current drug-induced psoriasis (including an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium).</li> <li>- Active ongoing inflammatory diseases other than psoriasis and psoriatic arthritis that might confound trial evaluations according to investigator's judgment.</li> <li>- Previous exposure to BI 655066.</li> <li>- Previous exposure to ustekinumab (Stelara®).</li> </ul>								
Intervention	<p>Upon screening, patients were randomized to the following treatment (3:1:1)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Arm A</th> <th style="width: 33%;">Arm B</th> <th style="width: 33%;">Arm C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>150 mg Risankizumab subcutaneously</td> <td>ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight <math>\leq</math>100 kg or 90 mg for patients with body weight <math>&gt;</math>100 kg) subcutaneously</td> <td>Placebo subcutaneously</td> </tr> </tbody> </table> <p>After the initial treatment period of 16 weeks, those who were randomized to placebo, were switched to 150mg Risankizumab. Arm A and B continued on their initially randomized treatment.</p>			Arm A	Arm B	Arm C	150 mg Risankizumab subcutaneously	ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight $\leq$ 100 kg or 90 mg for patients with body weight $>$ 100 kg) subcutaneously	Placebo subcutaneously
Arm A	Arm B	Arm C							
150 mg Risankizumab subcutaneously	ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight $\leq$ 100 kg or 90 mg for patients with body weight $>$ 100 kg) subcutaneously	Placebo subcutaneously							
Baseline characteristics	Please see table								

<b>Trial name</b>	<b>UltIMMA 1</b>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion of patients achieving 90% improvement in PASI (PASI 90)</li> <li>- sPGA 0 or 1 (clear or almost clear) at week 16.</li> </ul> <p>Secondary endpoint Ranked:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sPGA 0</li> <li>- PASI 100</li> <li>- DLQI of 0 or 1</li> <li>- PSS score of 0</li> <li>- PASI 75</li> <li>- Change from baseline PSS total score at weeks 12, 16 or 52.</li> </ul>
Method of analysis	<p>Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all randomized patients).</p> <p>All comparisons were done with two-sided tests, with a type I error of 0.05. Categorical variables were analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel risk difference estimate stratified by baseline weight and previous exposure to TNF inhibitor.</p> <p>Change from baseline in PSS was analysed with a stratified van Elteren test. For other continuous variables, treatment groups were compared by use of ANCOVA with treatment group, baseline value, and stratification factors in the model</p>
Subgroup analyses	There were no predefined subgroup analyses.

**Table 2A UltIMMA 2**

<b>Trial name</b>	<b>UltIMMA 2</b>
NCT number	NCT02684357
Objective	This study was performed alongside Ultimma 1 in order to assess the efficacy and safety of Risankizumab compared to placebo or ustekinumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials; Gordon KB et al, Lancet, 2018.
Study type and design	Multi center, Randomized, double-blinded, placebo-controlled and active comparator-controlled. Following randomization (3:1:1), patients were screened for eligibility in a period of 1-6 weeks followed by a 16 weeks double-blinded treatment period. Patients received either 150mg Riza, Ustekinumab based on the patients' weight or placebo subcutaneously. After this period of treatment, the ones randomized to placebo switched to 150mg Riza and the other treatment arms continued their original randomized treatment. During this time period, the patients received the study drug subcutaneously at week 16, 28 and 40. Efficacy outcomes were assessed at weeks 4, 8, 12, 16, 22, 28, 34, 40, 46 and 52. Safety was monitored continuously.
Follow-up time	Efficacy outcomes were assessed at weeks 4, 8, 12, 16, 22, 28, 34, 40, 46 and 52. Safety was monitored continuously
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Male or female patients. Women of childbearing potential* must be ready and able to use highly effective methods of birth control per ICH M3(R2) that result in a low failure rate of less than 1% per year when used consistently and correctly. A list of contraception methods meeting these criteria is provided in the patient information.</li> <li>- *Women of childbearing potential are defined as: <ul style="list-style-type: none"> <li>- having experienced menarche and are not postmenopausal (12 months with no menses without an alternative medical cause) and are</li> <li>- not permanently sterilized (e.g., tubal occlusion, hysterectomy, bilateral oophorectomy or bilateral salpingectomy).</li> </ul> </li> <li>- Age <math>\geq</math> 18 years at screening</li> <li>- Have a diagnosis of chronic plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis) for at least 6 months before the first administration of study drug. Duration of diagnosis may be reported by the patient,</li> <li>- Have stable moderate to severe chronic plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis at both Screening and Baseline (Randomization): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Have an involved body surface area (BSA) <math>\geq</math> 10% and</li> <li>- Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score <math>\geq</math> 12 and</li> <li>- Have a static Physician Global Assessment (sPGA) score of <math>\geq</math> 3.</li> </ul> </li> <li>- Must be candidates for systemic therapy or phototherapy for psoriasis treatment, as assessed by the investigator</li> <li>- Must be a candidate for treatment with Stelara® (ustekinumab) according to local label.</li> <li>- Signed and dated written informed consent prior to admission to the study in accordance with GCP and local legislation</li> </ul> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>- non-plaque forms of psoriasis (including guttate, erythrodermic, or pustular),</li> <li>- current drug-induced psoriasis (including an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium),</li> <li>- active ongoing inflammatory diseases other than psoriasis and psoriatic arthritis that might confound trial evaluations according to investigator's judgment,</li> <li>- Previous exposure to BI 655066,</li> <li>- Currently enrolled in another investigational study or less than 30 days (from screening) since completing another investigational study (participation in observational studies is permitted),</li> <li>- Previous exposure to ustekinumab (Stelara®),</li> <li>- Use of any restricted medication, or any drug considered likely to interfere with the safe conduct of the study,</li> </ul> </li> </ul>

Trial name	UITIMMA 2						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Major surgery performed within 12 weeks prior to randomization or planned within 12 months after screening (e.g. hip replacement, aneurysm removal, stomach ligation),</li> <li>- Known chronic or relevant acute infections including active tuberculosis, HIV or viral hepatitis; QuantiFERON® TB test or PPD skin test will be performed according to local labelling for comparator products. If the result is positive, patients may participate in the study if further work up (according to local practice/guidelines) establishes conclusively that the patient has no evidence of active tuberculosis. If presence of latent tuberculosis is established, then treatment should have been initiated and maintained according to local country guidelines,</li> <li>- Any documented active or suspected malignancy or history of malignancy within 5 years prior to screening, except appropriately treated basal or squamous cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of uterine cervix,</li> <li>- Evidence of a current or previous disease, medical condition (including chronic alcohol or drug abuse) other than psoriasis, surgical procedure (i.e., organ transplant), medical examination finding (including vital signs and ECG), or laboratory value at the screening visit outside the reference range that is in the opinion of the investigator, is clinically significant and would make the study participant unreliable to adhere to the protocol or to complete the trial, compromise the safety of the patient, or compromise the quality of the data,</li> <li>- History of allergy/hypersensitivity to a systemically administered biologic agent or its excipients,</li> <li>- Women who is pregnant, nursing, or who plans to become pregnant while in the trial,</li> <li>- Previous enrolment in this trial.</li> </ul>						
Intervention	<p>Upon screening, patients were randomized to the following treatment (3:1:1)</p> <table border="1" data-bbox="325 920 1270 1128"> <thead> <tr> <th data-bbox="325 920 639 949">Arm A</th> <th data-bbox="639 920 954 949">Arm B</th> <th data-bbox="954 920 1270 949">Arm C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="325 949 639 1128">150 mg Risankizumab subcutaneously</td> <td data-bbox="639 949 954 1128">ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight ≤100 kg or 90 mg for patients with body weight &gt;100 kg) subcutaneously</td> <td data-bbox="954 949 1270 1128">Placebo subcutaneously</td> </tr> </tbody> </table> <p>After the initial treatment period of 16 weeks, those who were randomized to placebo, were switched to 150mg Risankizumab. Arm A and B continued on their initially randomized treatment.</p>	Arm A	Arm B	Arm C	150 mg Risankizumab subcutaneously	ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight ≤100 kg or 90 mg for patients with body weight >100 kg) subcutaneously	Placebo subcutaneously
Arm A	Arm B	Arm C					
150 mg Risankizumab subcutaneously	ustekinumab based on weight per label (45 mg for patients with body weight ≤100 kg or 90 mg for patients with body weight >100 kg) subcutaneously	Placebo subcutaneously					
Baseline characteristics	Please see table						
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion of patients achieving 90% improvement in PASI (PASI 90)</li> <li>- sPGA 0 or 1 (clear or almost clear) at week 16.</li> </ul> <p>Secondary endpoint Ranked:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sPGA 0</li> <li>- PASI 100</li> <li>- DLQI of 0 or 1</li> <li>- PSS score of 0</li> <li>- PASI 75</li> </ul> <p>Change from baseline PSS total score at weeks 12, 16 or 52.</p>						
Method of analysis	<p>Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all randomized patients).</p> <p>All comparisons were done with two-sided tests, with a type I error of 0.05. Categorical variables were analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel risk difference estimate stratified by baseline weight and previous exposure to TNF inhibitor.</p> <p>Change from baseline in PSS was analysed with a stratified van Elteren test. For other continuous variables, treatment groups were compared by use of ANCOVA with treatment group, baseline value, and stratification factors in the model</p>						

<b>Trial name</b>	<b>UltIMMA 2</b>
Subgroup analyses	There were no predefined subgroup analyses.

**Table 2A VOYAGE 1**

<b>Trial name</b>	<b>VOYAGE 1</b>
NCT number	NCT02207231
Objective	To compare efficacy and safety of guselkumab with adalimumab and placebo in patients with psoriasis treated for 1 year.
Publications – title, author, journal, year	Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM 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 Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 76(3): 405 – 417
Study type and design	Trial type: phase III, randomized, double-blind, placebo- and active comparator controlled trial conducted at 101 global sites. Method of randomization: Patients were randomized using a permuted block method at baseline in a 2:1:2 ratio to guselkumab 100 mg, placebo or adalimumab. Crossover: at week 16 patients in the placebo group received guselkumab through week 48 Blinding: Central randomization was implemented using an interactive World Wide Web response system (Perceptive Informatics, East Windsor, NJ). To maintain the blind, matching placebos were used.
Follow-up time	48 weeks of double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<b>Inclusion criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Have a diagnosis of plaque-type psoriasis (with or without psoriatic arthritis) at least 6 months before the first administration of study agent</li> <li>• Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) greater than or equal to (&gt;=) 12 at Screening and at Baseline</li> <li>• Have an Investigator's Global Assessment (IGA) score &gt;=3 at Screening and at Baseline</li> <li>• Have an involved body surface area (BSA) &gt;=10 percent (%) at Screening and at Baseline</li> <li>• Must be a candidate for either systemic therapy or phototherapy for psoriasis</li> </ul> <b>Exclusion criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants with nonplaque forms of psoriasis (for example, erythrodermic, guttate, or pustular) or with current drug-induced psoriasis (for example, a new onset of psoriasis or an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium)</li> <li>• Participants who have ever received guselkumab or adalimumab</li> <li>• History or current signs or symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, cardiac, vascular, pulmonary, gastrointestinal, endocrine, neurologic, hematologic, rheumatologic, psychiatric, or metabolic disturbances</li> <li>• Has any condition that, in the opinion of the investigator, would make participation not be in the best interest (for example, compromise the wellbeing) of the participant or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments</li> <li>• Is pregnant, nursing, or planning a pregnancy (both men and women) within 5 months following the last administration of study drug</li> </ul>
Intervention	Intervention: The study comprised an active-comparator period when guselkumab was compared with adalimumab (week 0-48) and a placebo-controlled period (weeks 0-16), after which patients taking placebo crossed over to receive guselkumab through week 48. Patients were randomized to receive guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, 12, and every 8 weeks through week 44; placebo at weeks 0, 4, and 12 followed by guselkumab 100 mg at weeks 16 and 20, and every 8 weeks through week 44; or adalimumab 80 mg at week 0, 40 mg at week 1, and 40 mg every 2 weeks through week 48.

Trial name	VOYAGE 1																																																																																																																																																																																							
	Number of participants: 837 patients were randomized to receive guselkumab (329 patients), placebo (174 patients) or adalimumab (334 patients).																																																																																																																																																																																							
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Guselkumab</th> <th>Adalimumab</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized patients, n</td> <td>174</td> <td>329</td> <td>334</td> <td>837</td> </tr> <tr> <td>Age, y</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>44.9 ± 12.90</td> <td>43.9 ± 12.74</td> <td>42.9 ± 12.58</td> <td>43.7 ± 12.72</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>119 (68.4)</td> <td>240 (72.9)</td> <td>249 (74.6)</td> <td>608 (72.6)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>145 (83.3)</td> <td>262 (79.6)</td> <td>277 (82.9)</td> <td>684 (81.7)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>23 (13.2)</td> <td>51 (15.5)</td> <td>47 (14.1)</td> <td>121 (14.5)</td> </tr> <tr> <td>  Black</td> <td>3 (1.7)</td> <td>6 (1.8)</td> <td>8 (2.4)</td> <td>17 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>28.9 ± 6.89</td> <td>29.7 ± 6.22</td> <td>29.8 ± 6.48</td> <td>29.6 ± 6.47</td> </tr> <tr> <td>  Median (IQR)</td> <td>27.3 (24.1-33.1)</td> <td>28.7 (25.5-32.9)</td> <td>28.7 (25.2-33.5)</td> <td>28.4 (25.2-33.2)</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis, y</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>17.6 ± 12.44</td> <td>17.9 ± 12.27</td> <td>17.0 ± 11.27</td> <td>17.5 ± 11.91</td> </tr> <tr> <td>Body surface area involvement, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>25.8 ± 15.93</td> <td>28.3 ± 17.10</td> <td>28.6 ± 16.66</td> <td>27.9 ± 16.70</td> </tr> <tr> <td>IGA score, 0-4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mild, 2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (0.9)</td> <td>3 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>  Moderate, 3</td> <td>131 (75.3)</td> <td>252 (76.6)</td> <td>241 (72.2)</td> <td>624 (74.6)</td> </tr> <tr> <td>  Severe, 4</td> <td>43 (24.7)</td> <td>77 (23.4)</td> <td>90 (26.9)</td> <td>210 (25.1)</td> </tr> <tr> <td>PASI score, 0-72</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>20.4 ± 8.74</td> <td>22.1 ± 9.49</td> <td>22.4 ± 8.97</td> <td>21.9 ± 9.15</td> </tr> <tr> <td>  Median (IQR)</td> <td>17.4 (14.4-23.1)</td> <td>18.6 (15.6-25.5)</td> <td>20.0 (16.0-26.1)</td> <td>19.0 (15.4-25.4)</td> </tr> <tr> <td>Psoriatic arthritis</td> <td>30 (17.2)</td> <td>64 (19.5)</td> <td>62 (18.6)</td> <td>156 (18.6)</td> </tr> <tr> <td>Prior treatments</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Topical agents</td> <td>154 (88.5)</td> <td>299 (90.9)</td> <td>309 (92.8)</td> <td>762 (91.1)</td> </tr> <tr> <td>  Phototherapy</td> <td>86 (49.4)</td> <td>188 (57.3)</td> <td>180 (53.9)</td> <td>454 (54.3)</td> </tr> <tr> <td>  Conventional systemic agents</td> <td>92 (52.9)</td> <td>210 (63.8)</td> <td>215 (64.4)</td> <td>517 (61.8)</td> </tr> <tr> <td>  Biologic agents</td> <td>34 (19.5)</td> <td>71 (21.6)</td> <td>70 (21.0)</td> <td>175 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>DLQI score [0-30], n</td> <td>170</td> <td>322</td> <td>328</td> <td>820</td> </tr> <tr> <td>  Mean ± SD</td> <td>13.3 ± 7.12</td> <td>14.0 ± 7.48</td> <td>14.4 ± 7.29</td> <td>14.0 ± 7.33</td> </tr> <tr> <td>PSSD score [0-100], n</td> <td>129</td> <td>249</td> <td>274</td> <td>652</td> </tr> <tr> <td>  Symptom score</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Mean ± SD</td> <td>48.3 ± 23.77</td> <td>54.4 ± 24.63</td> <td>53.9 ± 25.79</td> <td>53.0 ± 25.03</td> </tr> <tr> <td>  Sign score</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Mean ± SD</td> <td>53.6 ± 20.34</td> <td>56.9 ± 21.30</td> <td>58.5 ± 21.73</td> <td>56.9 ± 21.34</td> </tr> </tbody> </table> <p>Values are reported as n (%), unless otherwise indicated.  <i>BMI</i>, Body mass index; <i>DLQI</i>, Dermatology Life Quality Index; <i>IGA</i>, Investigator Global Assessment; <i>IQR</i>, interquartile range; <i>PASI</i>, Psoriasis Area and Severity Index; <i>PSSD</i>, Psoriasis Symptoms and Signs Diary.</p>					Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Total	Randomized patients, n	174	329	334	837	Age, y					Mean ± SD	44.9 ± 12.90	43.9 ± 12.74	42.9 ± 12.58	43.7 ± 12.72	Men	119 (68.4)	240 (72.9)	249 (74.6)	608 (72.6)	Race					White	145 (83.3)	262 (79.6)	277 (82.9)	684 (81.7)	Asian	23 (13.2)	51 (15.5)	47 (14.1)	121 (14.5)	Black	3 (1.7)	6 (1.8)	8 (2.4)	17 (2.0)	BMI, kg/m <sup>2</sup>					Mean ± SD	28.9 ± 6.89	29.7 ± 6.22	29.8 ± 6.48	29.6 ± 6.47	Median (IQR)	27.3 (24.1-33.1)	28.7 (25.5-32.9)	28.7 (25.2-33.5)	28.4 (25.2-33.2)	Duration of psoriasis, y					Mean ± SD	17.6 ± 12.44	17.9 ± 12.27	17.0 ± 11.27	17.5 ± 11.91	Body surface area involvement, %					Mean ± SD	25.8 ± 15.93	28.3 ± 17.10	28.6 ± 16.66	27.9 ± 16.70	IGA score, 0-4					Mild, 2	0	0	3 (0.9)	3 (0.4)	Moderate, 3	131 (75.3)	252 (76.6)	241 (72.2)	624 (74.6)	Severe, 4	43 (24.7)	77 (23.4)	90 (26.9)	210 (25.1)	PASI score, 0-72					Mean ± SD	20.4 ± 8.74	22.1 ± 9.49	22.4 ± 8.97	21.9 ± 9.15	Median (IQR)	17.4 (14.4-23.1)	18.6 (15.6-25.5)	20.0 (16.0-26.1)	19.0 (15.4-25.4)	Psoriatic arthritis	30 (17.2)	64 (19.5)	62 (18.6)	156 (18.6)	Prior treatments					Topical agents	154 (88.5)	299 (90.9)	309 (92.8)	762 (91.1)	Phototherapy	86 (49.4)	188 (57.3)	180 (53.9)	454 (54.3)	Conventional systemic agents	92 (52.9)	210 (63.8)	215 (64.4)	517 (61.8)	Biologic agents	34 (19.5)	71 (21.6)	70 (21.0)	175 (20.9)	DLQI score [0-30], n	170	322	328	820	Mean ± SD	13.3 ± 7.12	14.0 ± 7.48	14.4 ± 7.29	14.0 ± 7.33	PSSD score [0-100], n	129	249	274	652	Symptom score					Mean ± SD	48.3 ± 23.77	54.4 ± 24.63	53.9 ± 25.79	53.0 ± 25.03	Sign score					Mean ± SD	53.6 ± 20.34	56.9 ± 21.30	58.5 ± 21.73	56.9 ± 21.34
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Total																																																																																																																																																																																				
Randomized patients, n	174	329	334	837																																																																																																																																																																																				
Age, y																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	44.9 ± 12.90	43.9 ± 12.74	42.9 ± 12.58	43.7 ± 12.72																																																																																																																																																																																				
Men	119 (68.4)	240 (72.9)	249 (74.6)	608 (72.6)																																																																																																																																																																																				
Race																																																																																																																																																																																								
White	145 (83.3)	262 (79.6)	277 (82.9)	684 (81.7)																																																																																																																																																																																				
Asian	23 (13.2)	51 (15.5)	47 (14.1)	121 (14.5)																																																																																																																																																																																				
Black	3 (1.7)	6 (1.8)	8 (2.4)	17 (2.0)																																																																																																																																																																																				
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	28.9 ± 6.89	29.7 ± 6.22	29.8 ± 6.48	29.6 ± 6.47																																																																																																																																																																																				
Median (IQR)	27.3 (24.1-33.1)	28.7 (25.5-32.9)	28.7 (25.2-33.5)	28.4 (25.2-33.2)																																																																																																																																																																																				
Duration of psoriasis, y																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	17.6 ± 12.44	17.9 ± 12.27	17.0 ± 11.27	17.5 ± 11.91																																																																																																																																																																																				
Body surface area involvement, %																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	25.8 ± 15.93	28.3 ± 17.10	28.6 ± 16.66	27.9 ± 16.70																																																																																																																																																																																				
IGA score, 0-4																																																																																																																																																																																								
Mild, 2	0	0	3 (0.9)	3 (0.4)																																																																																																																																																																																				
Moderate, 3	131 (75.3)	252 (76.6)	241 (72.2)	624 (74.6)																																																																																																																																																																																				
Severe, 4	43 (24.7)	77 (23.4)	90 (26.9)	210 (25.1)																																																																																																																																																																																				
PASI score, 0-72																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	20.4 ± 8.74	22.1 ± 9.49	22.4 ± 8.97	21.9 ± 9.15																																																																																																																																																																																				
Median (IQR)	17.4 (14.4-23.1)	18.6 (15.6-25.5)	20.0 (16.0-26.1)	19.0 (15.4-25.4)																																																																																																																																																																																				
Psoriatic arthritis	30 (17.2)	64 (19.5)	62 (18.6)	156 (18.6)																																																																																																																																																																																				
Prior treatments																																																																																																																																																																																								
Topical agents	154 (88.5)	299 (90.9)	309 (92.8)	762 (91.1)																																																																																																																																																																																				
Phototherapy	86 (49.4)	188 (57.3)	180 (53.9)	454 (54.3)																																																																																																																																																																																				
Conventional systemic agents	92 (52.9)	210 (63.8)	215 (64.4)	517 (61.8)																																																																																																																																																																																				
Biologic agents	34 (19.5)	71 (21.6)	70 (21.0)	175 (20.9)																																																																																																																																																																																				
DLQI score [0-30], n	170	322	328	820																																																																																																																																																																																				
Mean ± SD	13.3 ± 7.12	14.0 ± 7.48	14.4 ± 7.29	14.0 ± 7.33																																																																																																																																																																																				
PSSD score [0-100], n	129	249	274	652																																																																																																																																																																																				
Symptom score																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	48.3 ± 23.77	54.4 ± 24.63	53.9 ± 25.79	53.0 ± 25.03																																																																																																																																																																																				
Sign score																																																																																																																																																																																								
Mean ± SD	53.6 ± 20.34	56.9 ± 21.30	58.5 ± 21.73	56.9 ± 21.34																																																																																																																																																																																				
Primary and secondary endpoints	Coprimary end points were the proportions of patients achieving an IGA score of cleared/minimal disease (IGA 0/1) and 90% or greater improvement in PASI score from baseline (PASI 90) at week 16 in the guselkumab group compared with placebo.																																																																																																																																																																																							
Method of analysis	The coprimary end points and binary major secondary end points were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test stratified by investigator site. With a sample size of approximately 750 patients, the power to detect a significant difference was more than 99% for both coprimary end points. Continuous response parameters were compared using an analysis of variance model with investigator site as a covariate. All statistical testing was performed 2-sided (α = 0.05).																																																																																																																																																																																							
Subgroup analyses	NA																																																																																																																																																																																							



**Table 2A VOYAGE 2**

<b>Trial name</b>	<b>VOYAGE 2</b>
NCT number	NCT02207244
Objective	To assess efficacy and safety of guselkumab in moderate to severe psoriasis versus placebo and adalimumab, including interrupted treatment and switching adalimumab nonresponders to guselkumab.
Publications – title, author, journal, year	Reich K, Armstrong AW, Foley P 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; 76: 418-31
Study type and design	<i>VOYAGE 2 was a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and ADA comparator-controlled study investigating the efficacy and safety of guselkumab. The study was conducted from November 2014 to May 2016 and consisted of a placebocontrolled period (weeks 0-16), an active comparator-controlled period (weeks 0-28), and a randomized withdrawal and retreatment period (weeks 28-72). Central randomization occurred using an interactive webbased response system. For intervention design, see below (Intervention).</i>
Follow-up time	48 weeks of double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov</i> <b>Inclusion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Have a diagnosis of plaque-type psoriasis (with or without psoriatic arthritis) at least 6 months before the first administration of study agent</li> <li>• Have a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) greater than or equal to (<math>\geq</math>) 12 at Screening and at Baseline</li> <li>• Have an Investigator's Global Assessment (IGA) score <math>\geq</math>3 at Screening and at Baseline</li> <li>• Have an involved body surface area (BSA) <math>\geq</math>10 percent (%) at Screening and at Baseline</li> <li>• Must be a candidate for either systemic therapy or phototherapy for psoriasis</li> </ul> <b>Exclusion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants with nonplaque forms of psoriasis (for example, erythrodermic, guttate, or pustular) or with current drug-induced psoriasis (for example, a new onset of psoriasis or an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium)</li> <li>• Participants who have ever received guselkumab or adalimumab</li> <li>• History or current signs or symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, cardiac, vascular, pulmonary, gastrointestinal, endocrine, neurologic, hematologic, rheumatologic, psychiatric, or metabolic disturbances</li> <li>• Has any condition that, in the opinion of the investigator, would make participation not be in the best interest (for example, compromise the well-being) of the participant or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments</li> <li>• Is pregnant, nursing, or planning a pregnancy (both men and women) within 5 months following the last administration of study drug</li> </ul>
Intervention	<i>Patients were randomized to;</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) guselkumab 100 mg (weeks 0 and 4, then every 8 weeks; n = 496);</li> <li>2) placebo/guselkumab (weeks 0, 4, and 12 then guselkumab at weeks 16 and 20; n = 248);</li> <li>3) adalimumab (80 mg week 0, then 40 mg week 1, and every 2 weeks through week 23; n = 248).</li> </ol> <i>At week 28, guselkumab 90% or greater improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score from baseline (PASI 90) responders were rerandomized to;</i>

Trial name	VOYAGE 2																																																																																				
	<p>1) <i>guselkumab or placebo with guselkumab after loss of response.</i></p> <p>2) <i>Placebo/guselkumab responders and adalimumab responders received placebo, then guselkumab after loss of response.</i></p> <p>3) <i>Nonresponders received guselkumab.</i></p>																																																																																				
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized patients, n</td> <td>248</td> <td>248</td> </tr> <tr> <td>Age, y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>43.3 <math>\pm</math> 12.4</td> <td>43.2 <math>\pm</math> 11.9</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>173 (69.8)</td> <td>170 (68.5)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>206 (83.1)</td> <td>200 (80.6)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>27 (10.9)</td> <td>37 (14.9)</td> </tr> <tr> <td>  Black</td> <td>8 (3.2)</td> <td>5 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>29.6 <math>\pm</math> 6.6</td> <td>29.6 <math>\pm</math> 6.6</td> </tr> <tr> <td>  Median (IQR)</td> <td>28.4 (25.2-33.4)</td> <td>28.3 (25.1-33.1)</td> </tr> <tr> <td>Duration of psoriasis, y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>17.9 <math>\pm</math> 11.9</td> <td>17.6 <math>\pm</math> 11.7</td> </tr> <tr> <td>Body surface area involvement, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>28.0 <math>\pm</math> 16.5</td> <td>29.1 <math>\pm</math> 16.7</td> </tr> <tr> <td>IGA score, 0-4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mild, 2</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>  Moderate, 3</td> <td>191 (77.0)</td> <td>195 (78.6)</td> </tr> <tr> <td>  Severe, 4</td> <td>57 (23.0)</td> <td>53 (21.4)</td> </tr> <tr> <td>PASI score, 0-72</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mean <math>\pm</math> SD</td> <td>21.5 <math>\pm</math> 8.0</td> <td>21.7 <math>\pm</math> 9.0</td> </tr> <tr> <td>  Median (IQR)</td> <td>19.0 (15.65-25.20)</td> <td>19.0 (15.25-25.70)</td> </tr> <tr> <td>Prior treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Topical agents</td> <td>233 (94.0)</td> <td>237 (96.0)</td> </tr> <tr> <td>  Phototherapy</td> <td>137 (55.2)</td> <td>135 (54.7)</td> </tr> <tr> <td>  Conventional systemic agents</td> <td>149 (60.1)</td> <td>159 (64.1)</td> </tr> <tr> <td>  Biologic agents</td> <td>54 (21.8)</td> <td>49 (19.8)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo	Adalimumab	Randomized patients, n	248	248	Age, y			Mean $\pm$ SD	43.3 $\pm$ 12.4	43.2 $\pm$ 11.9	Men	173 (69.8)	170 (68.5)	Race			White	206 (83.1)	200 (80.6)	Asian	27 (10.9)	37 (14.9)	Black	8 (3.2)	5 (2.0)	BMI, kg/m <sup>2</sup>			Mean $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 6.6	29.6 $\pm$ 6.6	Median (IQR)	28.4 (25.2-33.4)	28.3 (25.1-33.1)	Duration of psoriasis, y			Mean $\pm$ SD	17.9 $\pm$ 11.9	17.6 $\pm$ 11.7	Body surface area involvement, %			Mean $\pm$ SD	28.0 $\pm$ 16.5	29.1 $\pm$ 16.7	IGA score, 0-4			Mild, 2	0 (0.0)	0 (0.0)	Moderate, 3	191 (77.0)	195 (78.6)	Severe, 4	57 (23.0)	53 (21.4)	PASI score, 0-72			Mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 8.0	21.7 $\pm$ 9.0	Median (IQR)	19.0 (15.65-25.20)	19.0 (15.25-25.70)	Prior treatments			Topical agents	233 (94.0)	237 (96.0)	Phototherapy	137 (55.2)	135 (54.7)	Conventional systemic agents	149 (60.1)	159 (64.1)	Biologic agents	54 (21.8)	49 (19.8)
	Placebo	Adalimumab																																																																																			
Randomized patients, n	248	248																																																																																			
Age, y																																																																																					
Mean $\pm$ SD	43.3 $\pm$ 12.4	43.2 $\pm$ 11.9																																																																																			
Men	173 (69.8)	170 (68.5)																																																																																			
Race																																																																																					
White	206 (83.1)	200 (80.6)																																																																																			
Asian	27 (10.9)	37 (14.9)																																																																																			
Black	8 (3.2)	5 (2.0)																																																																																			
BMI, kg/m <sup>2</sup>																																																																																					
Mean $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 6.6	29.6 $\pm$ 6.6																																																																																			
Median (IQR)	28.4 (25.2-33.4)	28.3 (25.1-33.1)																																																																																			
Duration of psoriasis, y																																																																																					
Mean $\pm$ SD	17.9 $\pm$ 11.9	17.6 $\pm$ 11.7																																																																																			
Body surface area involvement, %																																																																																					
Mean $\pm$ SD	28.0 $\pm$ 16.5	29.1 $\pm$ 16.7																																																																																			
IGA score, 0-4																																																																																					
Mild, 2	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																																			
Moderate, 3	191 (77.0)	195 (78.6)																																																																																			
Severe, 4	57 (23.0)	53 (21.4)																																																																																			
PASI score, 0-72																																																																																					
Mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 8.0	21.7 $\pm$ 9.0																																																																																			
Median (IQR)	19.0 (15.65-25.20)	19.0 (15.25-25.70)																																																																																			
Prior treatments																																																																																					
Topical agents	233 (94.0)	237 (96.0)																																																																																			
Phototherapy	137 (55.2)	135 (54.7)																																																																																			
Conventional systemic agents	149 (60.1)	159 (64.1)																																																																																			
Biologic agents	54 (21.8)	49 (19.8)																																																																																			
Primary and secondary endpoints	Coprimary endpoints were the proportion of patients achieving IGA 0/1 and PASI90 at week 16. Major secondary endpoints included proportion of patients achieving PASI75 and DLQI measurements																																																																																				
Method of analysis	All randomized patients were included in the primary analysis and some secondary efficacy analyses according to their assigned treatment group. The coprimary end points and binary major secondary end points were analyzed using a 2-sided Cochran-Mantel-Haenszel x2 statistical test ( $\alpha = 0.05$ ) stratified by investigator site.																																																																																				
Subgroup analyses	NA																																																																																				

6.1.5 Results per study

**Table 3A Results of study Ultimma-1**

Trial name:		ULTIMMa-1					Description of methods used for estimation
NCT number:		NCT02684370					
				Estimated absolute difference in effect to ustekinumab or placebo			
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Difference	95% CI	P value	
PASI 75, 12 weeks	Risankizumab 150mg	304	264 (86.9%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	70 (70%)	17.0%	(7.4;26.6)	p=0.0005	
	Placebo	102	10 (9.9%)	76.9%	(70.1;83.8)	p<0.0001	
PASI 90, 16 weeks	Risankizumab 150mg	304	229 (75.4%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	42 (42%)	33.5%	(22.7;44.3)	p<0.0001	
	Placebo	102	5 (5%)	70.3%	(64.0;76.7)	p<0.0001	
PASI 100, 16 weeks	Risankizumab 150mg	304	109 (35.9%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	12 (12.0%)	23.8%	(15.5;32.1)	p<0.0001	
	Placebo	102	0 (0%)	35.5%	(30.0;41.0)	p<0.0001	
DLQI (0/1), 16 weeks	Risankizumab 150mg	304	200 (65.8%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	43 (43%)	23.0%	(11.9;34.0)	p<0.0001	
	Placebo	102	8 (7.9%)	57.9%	(50.4;65.3)	p<0.0001	
SAE, 16 weeks	Risankizumab 150mg	304	7 (2.4%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	8 (8%)	NA	NA	NA	
	Placebo	102	3 (3%)	NA	NA	NA	
Discontinuation, 16 weeks	Risankizumab 150mg	304	5 (1.7%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	1 (1%)	NA	NA	NA	
	Placebo	102	4 (4%)	NA	NA	NA	
PASI 75, 52 weeks	Risankizumab 150mg	304	279 (91.8%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	70 (70%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
PASI 90, 52 weeks	Risankizumab 150mg	304	249 (82%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	44 (44%)	38.3%	(27.9;48.6)	p<0.0001	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
PASI 100, 52 weeks	Risankizumab 150mg	304	171 (56.3%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	21 (21.0%)	35.1%	(25.7;44.6)	p<0.0001	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
DLQI (0/1), 52 weeks	Risankizumab 150mg	304	229 (75.4%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	100	47 (47%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	

Data extracted as stated in Gordon et. al 2018  
 Analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel risk difference estimate stratified by baseline weight and previous exposure to tumour necrosis factor inhibitor  
 All comparisons were done with two-sided tests, with a type I error of 0.05.

Trial name:		ULtIMMa-1					
NCT number:		NCT02684370					
				Estimated absolute difference in effect to ustekinumab or placebo			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Difference	95% CI	P value	
SAE, week 16-52	Risankizumab 150mg	297	16 (5.3%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	4 (4%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
Discontinuation, week 16-52	Risankizumab 150mg	297	13 (4.3%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	6 (6%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	

**Table 3A Results of study Ultimma-2**

Trial name:		ULtIMMa-2					
NCT number:		NCT02684357					
				Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Difference	95% CI	P value	
PASI 75, 12 weeks	Risankizumab 150mg	294	261 (88.8%)	NA	NA	NA	Data extracted as stated in Gordon et. al 2018 Analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel risk difference estimate stratified by baseline weight and previous exposure to tumour necrosis factor inhibitor
	Ustekinumab 45/90 mg	99	69 (69.7%)	19.2%	(9.5;28.8)	p<0.0001	
	Placebo	98	8 (8.2%)	80.2%	(73.7;86.7)	p<0.0001	
PASI 90, 16 weeks	Risankizumab 150mg	294	220 (74.9%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	47 (47.5%)	27.6%	(16.7;38.5)	p<0.0001	
	Placebo	98	2 (2.1%)	72.5%	(66.8;78.2)	p<0.0001	
PASI 100, 16 weeks	Risankizumab 150mg	294	149 (50.7%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	24 (24.2%)	27.0%	(17.0;37.0)	p<0.0001	
	Placebo	98	2 (2.0%)	48.2%	(41.9;54.6)	p<0.0001	
DLQI (0/1), 16 weeks	Risankizumab 150mg	294	196 (66.7%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	46 (46.5%)	20.2%	(9.1;31.4)	p=0.0004	
	Placebo	98	4 (4.1%)	62.2%	(55.5;68.9)	p<0.0001	
SAE, 16 weeks	Risankizumab 150mg	294	6 (2.1%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	3 (3.1%)	NA	NA	NA	
	Placebo	98	1 (1.1%)	NA	NA	NA	
Discontinuation, 16 weeks	Risankizumab 150mg	294	2 (0.7%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	3 (3.1%)	NA	NA	NA	
	Placebo	98	4 (4.1%)	NA	NA	NA	
PASI 75, 52 weeks	Risankizumab 150mg	294	269 (91.5%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	76 (76.8%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	

Trial name:	ULtIMMa-2						
NCT number:	NCT02684357						
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	
PASI 90, 52 weeks	Risankizumab 150mg	294	237 (80.7%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	50 (50.6%)	30.2%	(19.6;40.9)	p<0.0001	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
PASI 100, 52 weeks	Risankizumab 150mg	294	175 (59.6%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	30 (30.4%)	29.5%	(18.9;40.1)	p<0.0001	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
DLQI (0/1), 52 weeks	Risankizumab 150mg	294	208 (70.8%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	99	44 (44.5%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
SAE, week 16-52	Risankizumab 150mg	291	13 (4.5%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	94	4 (4.1%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	
Discontinuation, week 16-52	Risankizumab 150mg	291	15 (5.2%)	NA	NA	NA	
	Ustekinumab 45/90 mg	94	7 (7.1%)	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	NA	NA	NA	NA	

**Table 3A Results of study VOYAGE 1**

Trial name:	Voyage 1			
NCT number:	NCT02207231			
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Description of methods used for estimation
PASI 75, 16 week	Guselkumab 100 mg	329	300 (91.2%)	Data extracted as stated in Blauvelt et. al 2017(3)
	Adalimumab 40 mg EOW	334	244 (73.1%)	
	Placebo	174	10 (5.8%)	
PASI 90, 16 week	Guselkumab 100 mg	329	241 (73.3%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	166 (49.8%)	
	Placebo	174	5 (2.9%)	
PASI 100, 16 week	Guselkumab 100 mg	329	123 (37.4%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	67 (20.1%)	
	Placebo	174	1 (0.6%)	
DLQI (0/1), 16 week	Guselkumab 100 mg	329	180 (54.8%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	123 (36.9%)	
	Placebo	174	7 (4.1%)	
SAE, 16 week	Guselkumab 100 mg	329	8 (2.5%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	6 (1.8%)	
	Placebo	174	3 (1.8%)	
	Guselkumab 100 mg	329	7 (2.2%)	

Trial name:	Voyage 1			
NCT number:	NCT02207231			
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Description of methods used for estimation
Discontinuation, 16 week	Adalimumab 40 mg EOW	334	10 (3%)	
	Placebo	174	7 (4.1%)	
PASI 75, 48 weeks	Guselkumab 100 mg	329	289 (89.8%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	209 (64.6%)	
	Placebo	NA	NA	
PASI 90, 48 weeks	Guselkumab 100 mg	329	251 (78%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	160 (49.4%)	
	Placebo	NA	NA	
PASI 100, 48 weeks	Guselkumab 100 mg	329	156 (48.5%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	78 (24.1%)	
	Placebo	NA	NA	
DLQI (0/1), 48 weeks	Guselkumab 100 mg	329	200 (62.2%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	334	124 (38.3%)	
	Placebo	NA	NA	

**Table 3A Results of study VOYAGE 2**

Trial name:	Voyage 2			
NCT number:	NCT02207244			
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Description of methods used for estimation
PASI 75, 16 week	Guselkumab 100 mg	496	428 (86.3%)	<i>Data extracted as stated in Reich et. al 2017</i>
	Adalimumab 40 mg EOW	248	170 (68.6%)	
	Placebo	248	20 (8.1%)	
PASI 90, 16 week	Guselkumab 100 mg	496	347 (70%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	116 (46.8%)	
	Placebo	248	6 (2.5%)	
PASI 100, 16 week	Guselkumab 100 mg	496	169 (34.1%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	51 (20.6%)	
	Placebo	248	2 (0.9%)	
DLQI (0/1), 16 week	Guselkumab 100 mg	496	254 (51.3%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	96 (38.8%)	
	Placebo	248	8 (3.3%)	
SAE, 16 week	Guselkumab 100 mg	496	8 (1.7%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	6 (2.5%)	
	Placebo	248	3 (1.3%)	
Discontinuation, 16 week	Guselkumab 100 mg	496	18 (3.7%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	11 (4.5%)	
	Placebo	248	15 (6.1%)	
PASI 75, 24 week	Guselkumab 100 mg	496	442 (89.2%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	176 (71%)	
	Placebo	NA	NA	

Trial name:	Voyage 2			
NCT number:	NCT02207244			
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Description of methods used for estimation
<i>PASI 90, 24 week</i>	Guselkumab 100 mg	496	373 (75.3%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	136 (54.9%)	
	Placebo	NA	NA	
<i>PASI 100, 24 week</i>	Guselkumab 100 mg	496	219 (44.2%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	66 (26.7%)	
	Placebo	NA	NA	
<i>DLQI (0/1), 24 week</i>	Guselkumab 100 mg	496	283 (57.1%)	
	Adalimumab 40 mg EOW	248	101 (40.8%)	
	Placebo	NA	NA	

## 6.2 Statistical methodology

As answering the clinical questions involved two comparators, and as head to head data for only one comparator (ustekinumab) existed, indirect therapy comparison was undertaken for the other (guselkumab). Risankizumab was studied head to head vs. ustekinumab in the ULtIMMa 1 and 2 trials and meta-analysis across these studies was undertaken to estimate the added value of risankizumab vs. ustekinumab.

All relative measures estimated were done on risk ratios, that were also used in computations of absolute effects.

### Direct comparison; risankizumab vs. ustekinumab

Relative effect was estimated using meta-analysis across the ULtIMMa 1 and 2 studies of risankizumab vs ustekinumab was conducted using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in both fixed effects and random effects models in RevMan 5.3 (see Forest plots included in appendix 7.3).

Absolute effects, defined as risk-difference assuming comparator event rate were calculated using the estimated risk ratio from the meta-analysis in the following formula:

- $RD = ACR * (RR-1)$ , where RD is risk difference, ACR is the event rate for the relevant outcome across the ULtIMMa 1 and 2 trials for ustekinumab patients and RR is the risk ratio estimated as described above

The estimated 95% confidence interval for RD was computed by inserting the low and high confidence limit estimated using the Mantel-Haenszel risk ratio 95% confidence intervals in the formula for RD.

### Indirect comparison; risankizumab vs. guselkumab

The systematic literature review found no head to head studies for risankizumab vs. guselkumab. Therefore indirect therapy comparison had to be considered. Effects for guselkumab vs. placebo has been studied in the Voyage 1 and 2 trials, whereas the effects of risankizumab vs. placebo has been studied in the ULtIMMa 1 and 2 studies.

Relative effects was subsequently performed as an indirect therapy comparison with placebo as common comparator in the following steps:

- Pairwise meta-analysis of risankizumab vs. placebo across ULtIMMa 1 and 2 trials to estimate the risk ratio to placebo
- Pairwise meta-analysis of guselkumab vs. placebo across Voyage 1 and 2 trials to estimate the risk ratio to placebo
- Estimating the risankizumab risk ratio to guselkumab using the methodology developed by Bucher et. al. [6]

To develop 95% confidence limits around the estimated risk ration, the SE was estimated using the SEs from the pairwise meta-analysis using the following formula:

- $RR_{indirect} = \ln(RR_{Pairwise(RZB)}) - \ln(RR_{Pairwise(RZB)})$



- $\ln(SE_{\text{Pairwise}(x)}) = (\ln(CI_{\text{high}}(X)) - \ln(CI_{\text{low}}(X))) / 2 * 1.96$ , for each of the pairwise meta-analyses
- $CI_{\text{lowIndirect}} = EKSP(\ln(RR_{\text{indirect}}) - 1,96 * \sqrt{(SE_{\text{Pairwise}(RZB)}^2 + SE_{\text{Pairwise}(GUS)}^2)})$  and;  
 $CI_{\text{highIndirect}} = EKSP(\ln(RR_{\text{indirect}}) + 1,96 * \sqrt{(SE_{\text{Pairwise}(RZB)}^2 + SE_{\text{Pairwise}(GUS)}^2)})$

Absolute effects were estimated using the following formula;

- $RD_{\text{indirect}} = ACR * (RR_{\text{indirect}} - 1)$ , where RD is risk difference, ACR is the event rate for the relevant outcome across the Voyage 1 and 2 trials for guselkumab patients and  $RR_{\text{indirect}}$  is the risk ratio estimated as described above

### Heterogeneity

Forest plots to illustrate the results of all pairwise meta-analyses are presented in appendix 7.3. As can be seen the  $I^2$  statistic and  $CHI^2$  tests for heterogeneity does not indicate presence of heterogeneity except for discontinuation in the RZB vs. UST in 16 week data across ULtIMMa 1 and 2 trials. As there is no indication that effects regarding discontinuation of therapy for risankizumab and ustekinumab should differ between the ULtIMMa 1 and 2 trials, the final estimates chosen are all based on fixed effects estimates. Both fixed-effects and random-effects estimates are reported in appendix 7.3 and it can there be seen that estimates does differ marginally for all outcomes including discontinuation, further indicating that the degree of heterogeneity is low for all outcomes across both ULtIMMa 1 and 2 trials and Voyager 1 and 2 trials.

### 6.3 Forest plots from RevMan 5.3

#### Risankizumab vs. ustekinumab, 12-16 weeks

Figure 6.3.1: Forest plot PASI 75, RZB vs. UST, 12 weeks

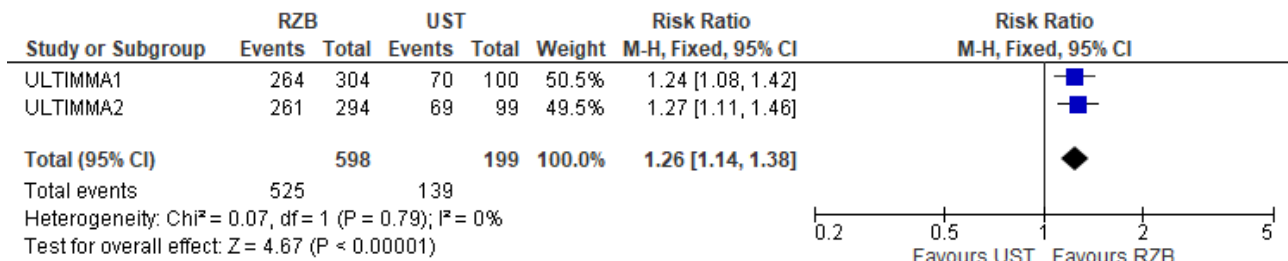


Figure 6.3.2: Forest plot PASI 90, RZB vs. UST, 16 weeks

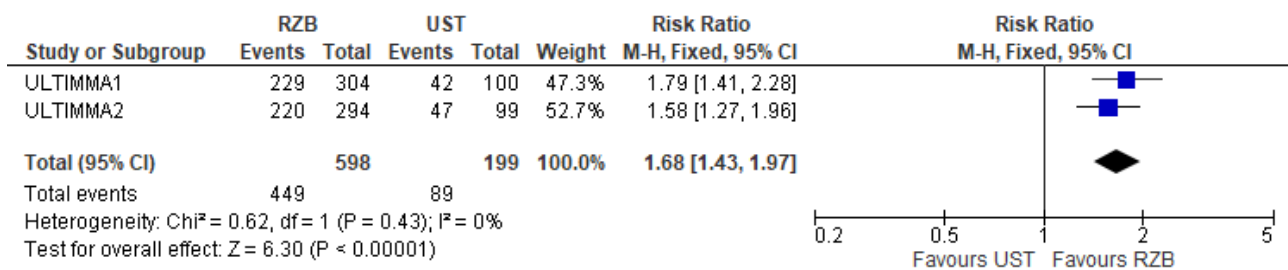


Figure 6.3.3: Forest plot DLQI (0/1), RZB vs. UST, 16 week

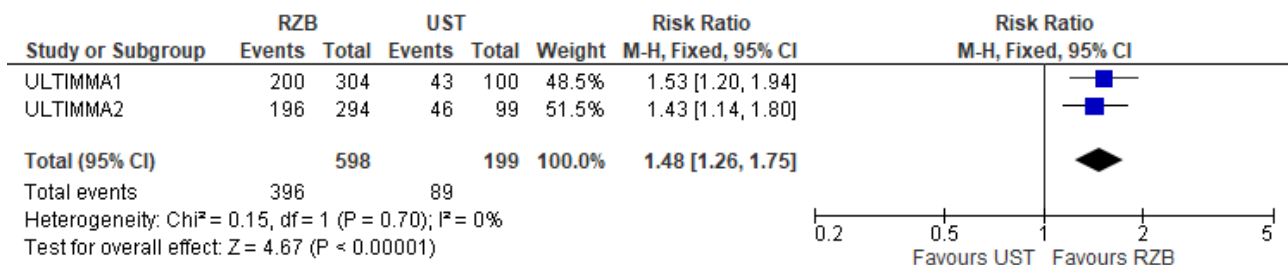


Figure 6.3.4: Forest plot SAE, RZB vs. UST, 16 weeks

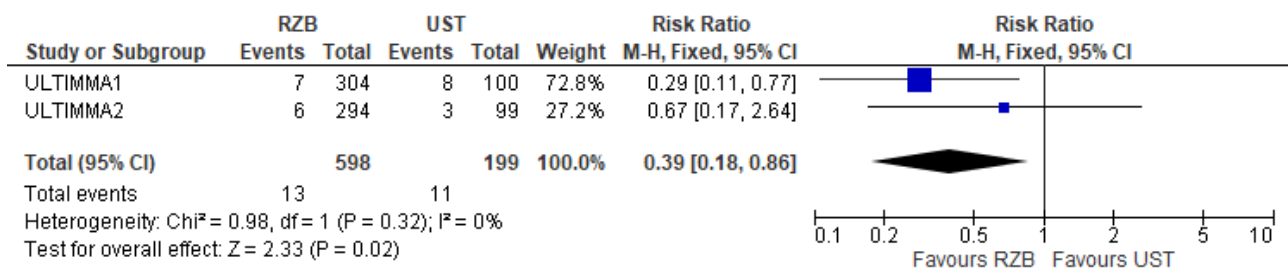
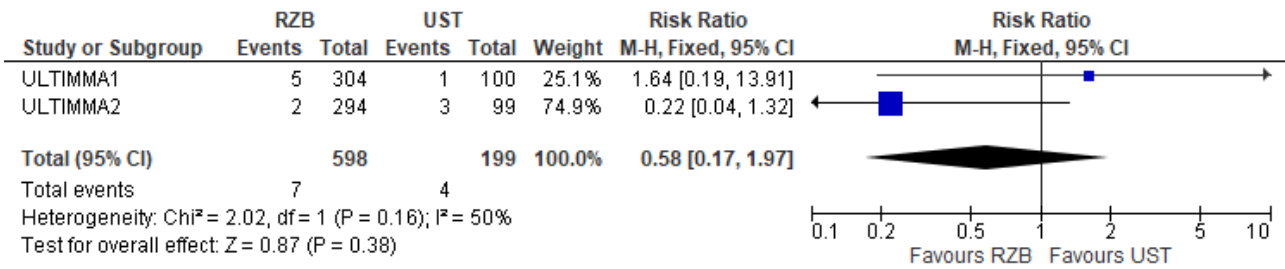


Figure 6.3.5: Forest plot Discontinuation, RZB vs. UST, 16 weeks



**Risankizumab vs. ustekinumab, 52 weeks**

Figure 6.3.6: Forest plot PASI 75, RZB vs. UST, 52 weeks

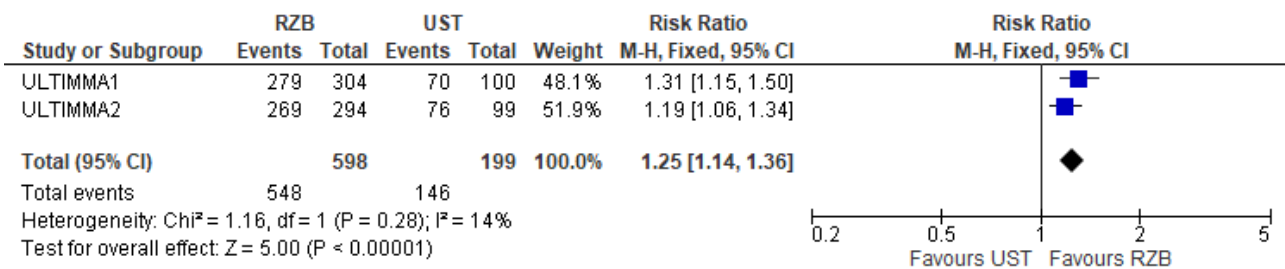


Figure 6.3.7: Forest plot PASI 90, RZB vs. UST, 52 weeks

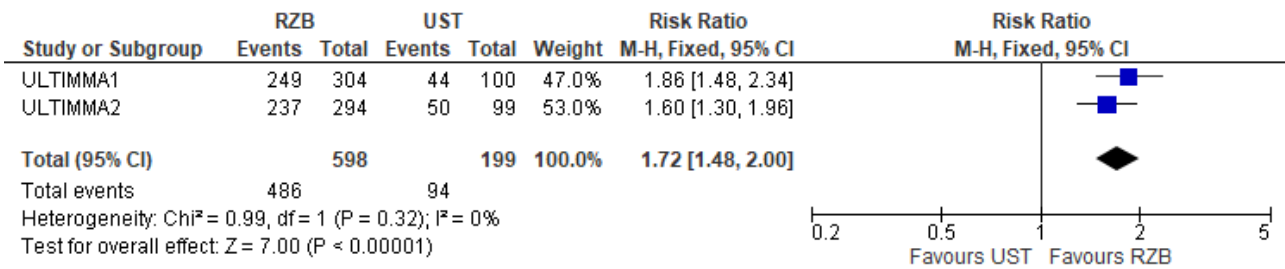


Figure 6.3.8: Forest plot DLQI (0/1), RZB vs. UST, 52 weeks

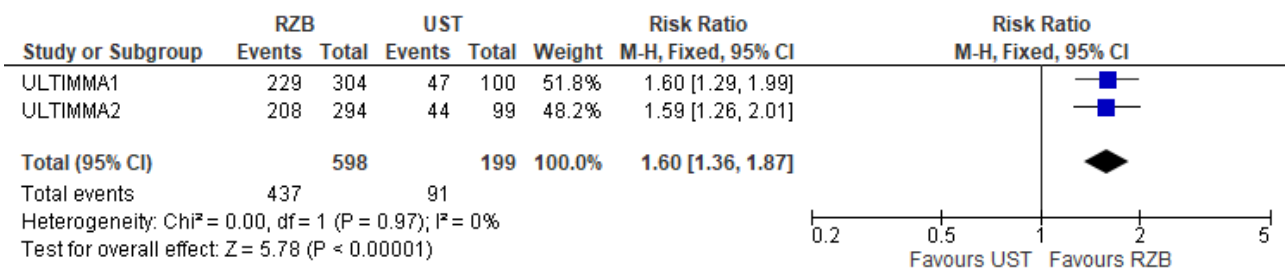


Figure 6.3.9: Forest plot SAE, RZB vs. UST, 52 weeks

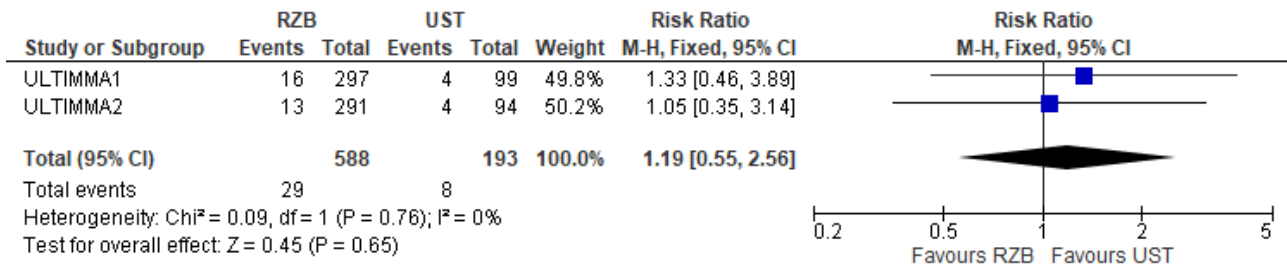


Figure 6.3.10: Forest plot Discontinuation, RZB vs. UST, 52 weeks



**Risankizumab vs. placebo, 12-16 weeks**

Figure 6.3.11: Forest plot PASI 75, RZB vs. PBO, 12 weeks

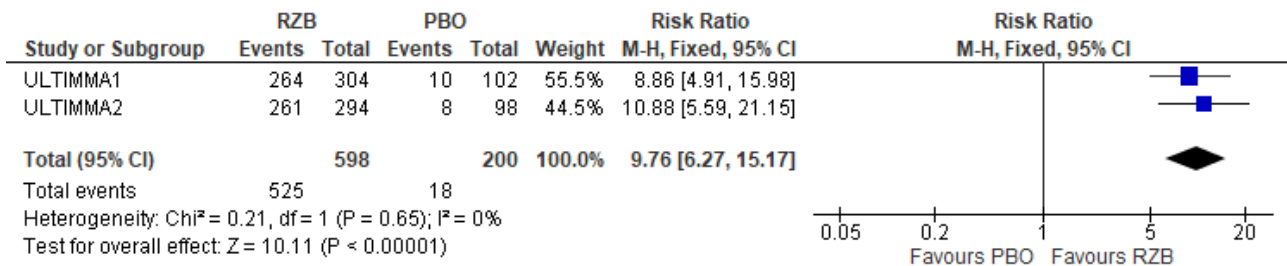


Figure 6.3.12: Forest plot PASI 90, RZB vs. PBO, 16 weeks

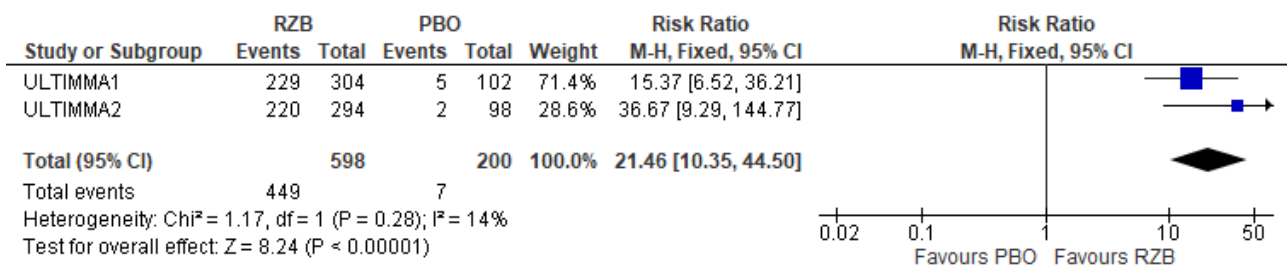


Figure 6.3.13: Forest plot DLQI (0/1), RZB vs. PBO, 16 weeks

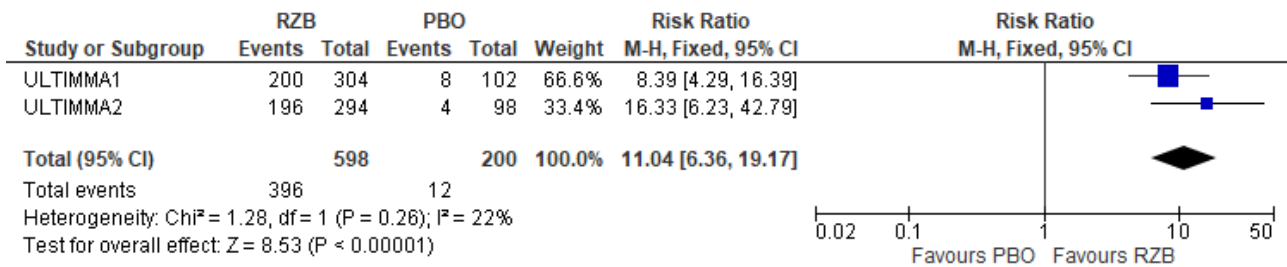


Figure 6.3.14: Forest plot SAE, RZB vs. PBO, 16 weeks

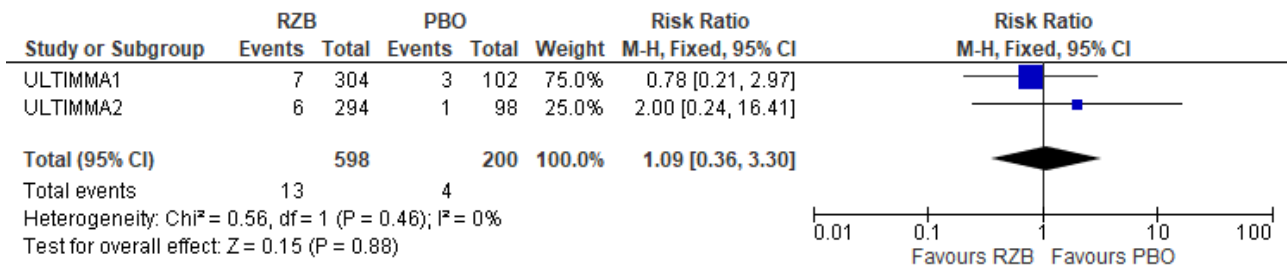
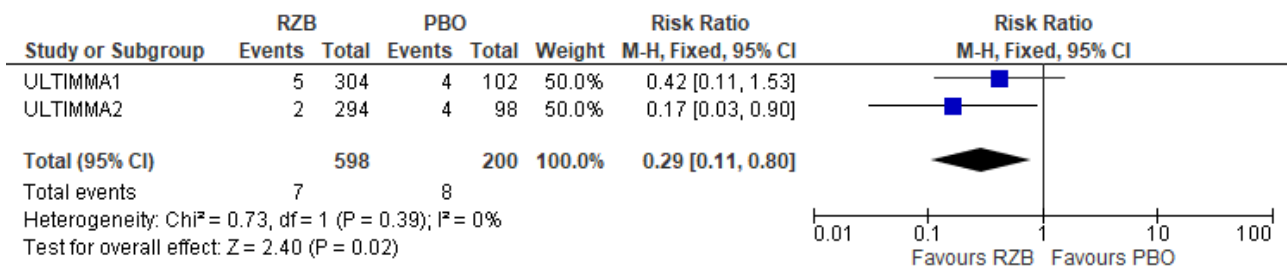


Figure 6.3.15: Forest plot Discontinuation, RZB vs. PBO, 16 weeks



**Guselkumab vs. placebo, 16 weeks**

Figure 6.3.16: Forest plot PASI 75, GUS vs. PBO, 16 weeks

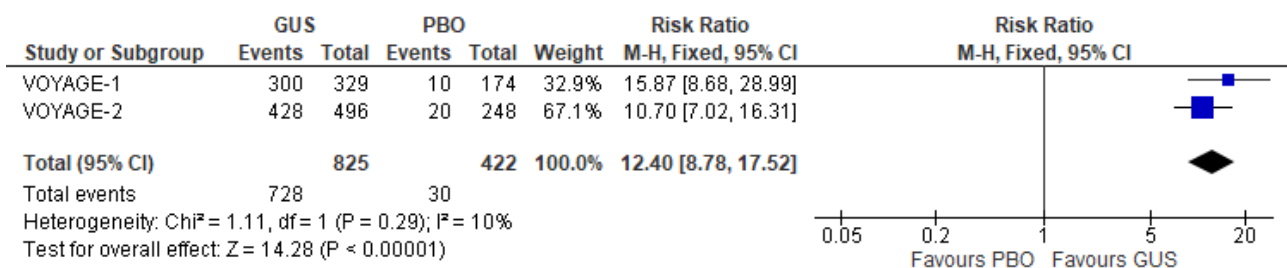


Figure 6.3.17: Forest plot PASI 90, GUS vs. PBO, 16 weeks

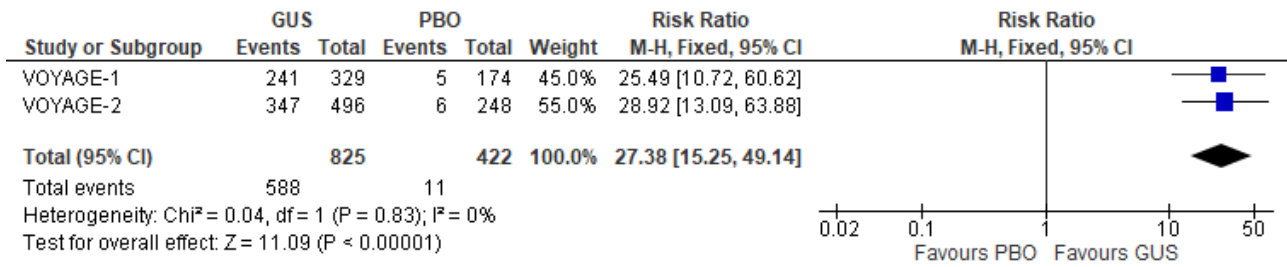


Figure 6.3.18: Forest plot DLQI (0/1), GUS vs. PBO, 16 weeks

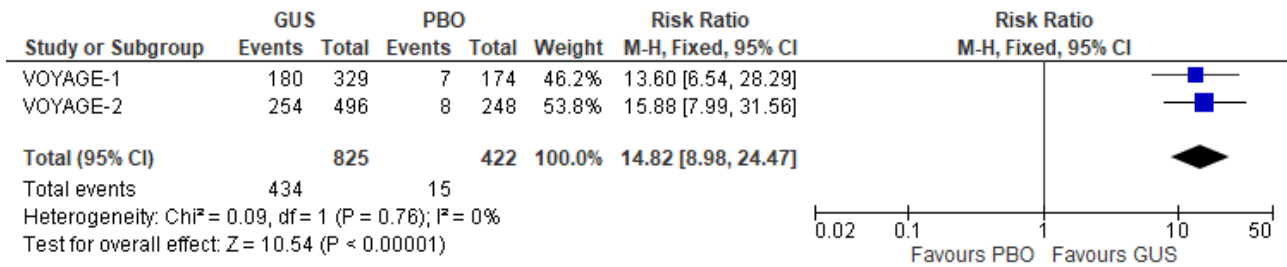


Figure 6.3.19: Forest plot SAE, GUS vs. PBO, 16 weeks

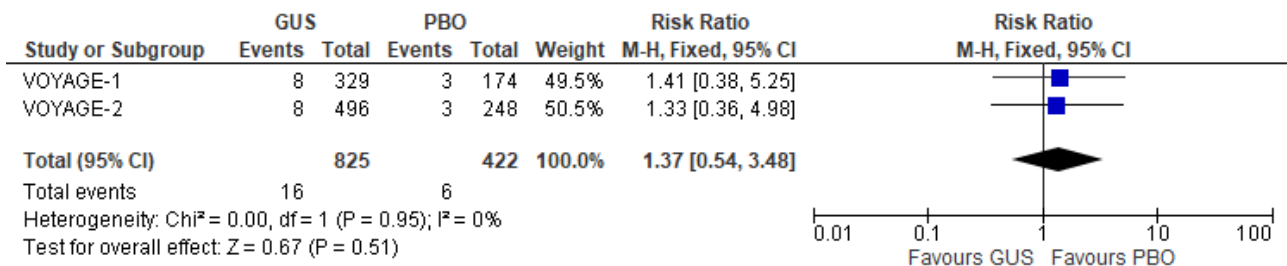
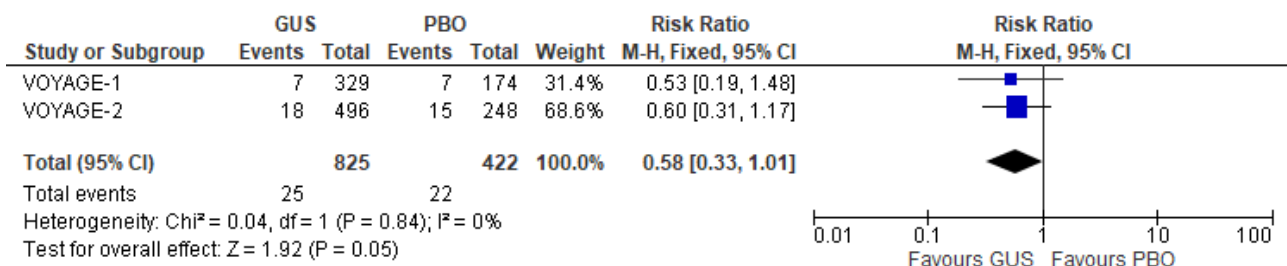


Figure 6.3.20: Forest plot Discontinuation, GUS vs. PBO, 16 weeks



## 6.4 Results per PICO

Table A4.1. Results referring to clinical question 1: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment naïve** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriatic arthropathy?” and clinical question 2: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment experienced** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriatic arthropathy?” Compared to ustekinumab, 12-16 weeks data

Outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference, Fixed Effects, ACR based on UST event rate across ULTIMMa 1 and 2			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference (%)	CI	P value	Risk Ratio	CI	P value	
PASI75, week 12	ULTIMMA 1 and 2	18.2%	[9.8%;26.5%]	<0.00001	1.26	[1.14;1.38]	<0.00001	<i>The RRs for the included studies were synthesized using the random effects Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals</i>
PASI90, week 16	D.O.	30.4%	[19.2%;43.4%]	<0.00001	1.68	[1.43;1.97]	<0.00001	
DLQI, week 16	D.O.	21.5%	[11.6%;33.5%]	<0.00001	1.48	[1.26;1.75]	<0.00001	
SAE, week 16	D.O.	-3.4%	[-4.5%;-0.8%]	0.02	0.39	[0.18;0.86]	0.02	
Discontinuation, week 16	D.O.	-0.8%	[-1.7%;1.9%]	0.38	0.58	[0.17;1.97]	0.38	

Table A4.2. Results referring to clinical question 1: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment naïve** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriatic arthropathy?” and clinical question 2: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment experienced** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriatic arthropathy?” Compared to ustekinumab, 52 weeks data

Outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference, Fixed Effects, ACR based on UST event rate across ULTIMMa 1 and 2			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference (%)	CI	P value	Risk Ratio	CI	P value	
PASI75	ULTIMMA 1 and 2	18.3%	[10.3%;26.4%]	<0.00001	1.25	[1.14;1.36]	<0.00001	<i>The RRs for the included studies were synthesized using the random effects Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals</i>
PASI90	D.O.	34.0%	[22.7%;47.2%]	<0.00001	1.72	[1.48;2.0]	<0.00001	
DLQI	D.O.	27.4%	[16.5%;39.8%]	<0.00001	1.60	[1.36;1.87]	<0.00001	
SAE (week 16-52)	D.O.	0.8%	[-1.8%;6.3%]	0.65	1.19	[0.55;2.56]	0.65	
Discontinuation	D.O.	-1.8%	[-4.1%;2.4%]	0.31	0.72	[0.38;1.36]	0.31	

Table A4.3. Results referring to clinical question 1: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment naïve** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriasis arthropathy?” and clinical question 2: “What is the clinically added value of risankizumab for adults **treatment experienced** patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates to 2nd generation immunomodulating treatment without psoriatic arthropathy?” Compared to guselkumab, 12-16 week data

Outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference, Fixed Effects, ACR based on GUS event rate across VOYAGE 1 and 2		Relative difference in effect		Methods used for quantitative synthesis
		Difference (%)	CI	Risk Ratio	CI	
PASI75	ULTIMMA 1 and 2 VOYAGE 1 and 2	-18.8%	[-48.6%;33.4%]	0.79	[0.45;1.38]	<i>The RRs for the included studies were synthesized using the random effects Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals</i>
PASI90	D.O.	-15.4%	[-49.3%;71%]	0.78	[0.31;2.0]	
DLQI	D.O.	-13.4%	[-34.0%;30.0%]	0.74	[0.35;1.57]	
SAE	D.O.	0.4%	[-1.6%;4.6%]	0.80	[0.19;3.38]	
Discontinuation	D.O.	-1.5%	[-2.5%;1.7%]	0.50	[0.16;1.56]	



## 6.5 Added value

Based on the predefined classification of added value as defined in the *Handbook of the Medicines Council's process and methodologies for new pharmaceuticals and indication expansions version 2.2(5)* the results of the analyses are mapped below against added value.

### Risankizumab vs. ustekinumab 12-16 weeks

Klinisk merværdivurdering - PASI75, week 12		
Absolute difference	Adjusted least clinically relevant difference for CI_low	Estimated CI_low
PASI75, week 12	7.50%	9.8%
Relative difference - PASI75, week 12	Specified confidence limit - PASI75. week 12	RR (CI) - PASI75. week 12
Stor merværdi	LL>1.33	
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	1.26[1.14;1.38]
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90<LL=<1.00 og UL>=1.00	
Negativ værdi	UL<1.00	

Klinisk merværdivurdering - PASI90, week 16		
Absolute difference	Adjusted least clinically relevant difference for CI_low	Estimated CI_low
PASI90, week 16	7.50%	19.2%
Relative difference - PASI90, week 16	Specified confidence limit - PASI90. week 16	RR (CI) - PASI90. week 16
Stor merværdi	LL>1.33	1.68[1.43;1.97]
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90<LL=<1.00 og UL>=1.00	
Negativ værdi	UL<1.00	

Klinisk merværdivurdering - DLQI, week 16		
Absolute difference	Adjusted least clinically relevant difference for CI_low	Estimated CI_low
DLQI, week 16	7.50%	11.6%
Relative difference - DLQI, week 16	Specified confidence limit - DLQI. week 16	RR (CI) - DLQI. week 16
Stor merværdi	LL>1.33	
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	1.48[1.26;1.75]
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90<LL=<1.00 og UL>=1.00	
Negativ værdi	UL<1.00	

Klinisk merværdivurdering - SAE, week 16		
Absolute difference	Adjusted least clinically relevant difference for CI_high	Estimated CI_high
SAE, week 16	2.50%	-0.8%
Relative difference - SAE, week 16	Specified confidence limit - SAE. week 16	RR (CI) - SAE. week 16
Stor merværdi	UL<0.75 og risiko >05%	

Moderat merværdi	0.75=<UL<0.90 eller (UL<0.75 og risiko < 5%)	0.39[0.18;0.86]
Lille merværdi	0.90 =< UL < 1.00 og LL =< 0.75	
Merværdi af ukendt størrelse	0.90 =< UL < 1.00 og LL<0.75	
Ingen dokumenteret merværdi	1.00=<UL<1.11 og LL=<1.00	
Negativ merværdi	LL>1.00	

Klinisk merværdivurdering - Discontinuation, week 16		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_high</b>	<b>Estimated CI_high</b>
Discontinuation, week 16	7.50%	1.9%
<b>Relative difference - Discontinuation, week 16</b>	<b>Specified confidence limit - Discontinuation, week 16</b>	<b>RR (CI) - Discontinuation, week 16</b>
Stor merværdi	UL<0.75 og risiko >05%	
Moderat merværdi	0.75=<UL<0.90 eller (UL<0.75 og risiko < 5%)	
Lille merværdi	0.90 =< UL < 1.00 og LL =< 0.75	
Merværdi af ukendt størrelse	0.90 =< UL < 1.00 og LL<0.75	
Ingen dokumenteret merværdi	1.00=<UL<1.11 og LL=<1.00	0.58[0.17;1.97]
Negativ merværdi	LL>1.00	

### RZB vs UST 52 week

Klinisk merværdivurdering - PASI75		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
PASI75	7.50%	10.3%
<b>Relative difference - PASI75</b>	<b>Specified confidence limit - PASI75</b>	<b>RR (CI) - PASI75</b>
Stor merværdi	LL>1.33	
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	1.25[1.14;1.36]
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90<LL=<1.00 og UL>=1.00	
Negativ merværdi	UL<1.00	

Klinisk merværdivurdering - PASI90		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
PASI90	7.50%	22.7%
<b>Relative difference - PASI90</b>	<b>Specified confidence limit - PASI90</b>	<b>RR (CI) - PASI90</b>
Stor merværdi	LL>1.33	1.72[1.48;2.0]
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90<LL=<1.00 og UL>=1.00	
Negativ merværdi	UL<1.00	

Klinisk merværdivurdering - DLQI		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
DLQI	7.50%	16.5%
<b>Relative difference - DLQI</b>	<b>Specified confidence limit - DLQI</b>	<b>RR (CI) - DLQI</b>
Stor merværdi	LL>1.33	1.6[1.36;1.87]

Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90 < LL = < 1.00 og UL = 1.00	
Negativ merværdi	UL < 1.00	

Klinisk merværdiurdering - SAE (week 16-52)		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_high</b>	<b>Estimated CI_high</b>
SAE (week 16-52)	2.50%	6.3%
<b>Relative difference - SAE (week 16-52)</b>	<b>Specified confidence limit - SAE (week 16-52)</b>	<b>RR (CI) - SAE (week 16-52)</b>
Stor merværdi	UL < 0.75 og risiko > 05%	
Moderat merværdi	0.75 = < UL < 0.90 eller (UL < 0.75 og risiko < 5%)	
Lille merværdi	0.90 = < UL < 1.00 og LL = < 0.75	
Merværdi af ukendt størrelse	0.90 = < UL < 1.00 og LL < 0.75	
Ingen dokumenteret merværdi	1.00 = < UL < 1.11 og LL = < 1.00	1.19[0.55;2.56]
Negativ merværdi	LL > 1.00	

Klinisk merværdiurdering – Discontinuation		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_high</b>	<b>Estimated CI_high</b>
Discontinuation	7.50%	2.4%
<b>Relative difference - Discontinuation</b>	<b>Specified confidence limit - Discontinuation</b>	<b>RR (CI) - Discontinuation</b>
Stor merværdi	UL < 0.75 og risiko > 05%	
Moderat merværdi	0.75 = < UL < 0.90 eller (UL < 0.75 og risiko < 5%)	
Lille merværdi	0.90 = < UL < 1.00 og LL = < 0.75	
Merværdi af ukendt størrelse	0.90 = < UL < 1.00 og LL < 0.75	
Ingen dokumenteret merværdi	1.00 = < UL < 1.11 og LL = < 1.00	0.72[0.38;1.36]
Negativ merværdi	LL > 1.00	

### RZB vs. GUS 12-16 week

Klinisk merværdiurdering - PASI75		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
PASI75	7.50%	-48.6%
<b>Relative difference - PASI75</b>	<b>Specified confidence limit - PASI75</b>	<b>RR (CI) - PASI75</b>
Stor merværdi	LL > 1.33	
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	
Lille merværdi	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL ≤ 1.33	
Merværdi af ukendt størrelse	1.11 ≥ LL > 1.00 og UL > 1.33	
Ingen dokumenteret merværdi	0.90 < LL = < 1.00 og UL = 1.00	0.79[0.45;1.38]
Negativ merværdi	UL < 1.00	

Klinisk merværdiurdering - PASI90		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
PASI90	7.50%	-49.3%
<b>Relative difference - PASI90</b>	<b>Specified confidence limit - PASI90</b>	<b>RR (CI) - PASI90</b>
Stor merværdi	LL > 1.33	
Moderat merværdi	1.33 ≥ LL > 1.11	

Lille merværdi	$1.11 \geq LL > 1.00$ og $UL \leq 1.33$	
Merværdi af ukendt størrelse	$1.11 \geq LL > 1.00$ og $UL > 1.33$	
Ingen dokumenteret merværdi	$0.90 < LL \leq 1.00$ og $UL \geq 1.00$	0.78[0.31;2.0]
Negativ merværdi	$UL < 1.00$	

Klinisk merværdiurdering - DLQI		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_low</b>	<b>Estimated CI_low</b>
DLQI	7.50%	-34.0%
<b>Relative difference - DLQI</b>	<b>Specified confidence limit - DLQI</b>	<b>RR (CI) - DLQI</b>
Stor merværdi	$LL > 1.33$	
Moderat merværdi	$1.33 \geq LL > 1.11$	
Lille merværdi	$1.11 \geq LL > 1.00$ og $UL \leq 1.33$	
Merværdi af ukendt størrelse	$1.11 \geq LL > 1.00$ og $UL > 1.33$	
Ingen dokumenteret merværdi	$0.90 < LL \leq 1.00$ og $UL \geq 1.00$	0.74[0.35;1.57]
Negativ merværdi	$UL < 1.00$	

Klinisk merværdiurdering - SAE		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_high</b>	<b>Estimated CI_high</b>
SAE	2.50%	4.6%
<b>Relative difference - SAE</b>	<b>Specified confidence limit - SAE</b>	<b>RR (CI) - SAE</b>
Stor merværdi	$UL < 0.75$ og risiko $> 05\%$	
Moderat merværdi	$0.75 \leq UL < 0.90$ eller ( $UL < 0.75$ og risiko $< 5\%$ )	
Lille merværdi	$0.90 \leq UL < 1.00$ og $LL \leq 0.75$	
Merværdi af ukendt størrelse	$0.90 \leq UL < 1.00$ og $LL < 0.75$	
Ingen dokumenteret merværdi	$1.00 \leq UL < 1.11$ og $LL \leq 1.00$	0.8[0.19;3.38]
Negativ merværdi	$LL > 1.00$	

Klinisk merværdiurdering - Discontinuation		
<b>Absolute difference</b>	<b>Adjusted least clinically relevant difference for CI_high</b>	<b>Estimated CI_high</b>
Discontinuation	7.50%	1.7%
<b>Relative difference - Discontinuation</b>	<b>Specified confidence limit - Discontinuation</b>	<b>RR (CI) - Discontinuation</b>
Stor merværdi	$UL < 0.75$ og risiko $> 05\%$	
Moderat merværdi	$0.75 \leq UL < 0.90$ eller ( $UL < 0.75$ og risiko $< 5\%$ )	
Lille merværdi	$0.90 \leq UL < 1.00$ og $LL \leq 0.75$	
Merværdi af ukendt størrelse	$0.90 \leq UL < 1.00$ og $LL < 0.75$	
Ingen dokumenteret merværdi	$1.00 \leq UL < 1.11$ og $LL \leq 1.00$	0.5[0.16;1.56]
Negativ merværdi	$LL > 1.00$	

# Medicinrådets protokol for vurdering af risankizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. marts 2019
Dokumentnummer	40126
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. marts 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	5
4.2	Risankizumab .....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	7
5.3	Valg af effektmål .....	8
6	Litteratursøgning .....	10
7	Databehandling og analyse .....	10
8	Andre overvejelser .....	11
9	Referencer .....	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13
11	Versionslog .....	14
12	Bilag 1 – søgestrengene .....	15

## 1 Lægemiddelinformationer

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



## 2 Forkortelser

BSA:	<i>Body Surface Area Surface</i>
CI:	Konfidensinterval
Dermbio:	National database for patienter i biologisk behandling oprettet under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
mAb:	Monoklonalt antistof
OR:	<i>Odds ratio</i>
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PsA:	Psoriasisartropati, inflammation af led og bindevæv, der kan optræde i relation til psoriasis. Inflammationen kan manifestere sig som arthritis
RR:	Relativ risiko
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> dvs. alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i> , tumornekrosefaktorer

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af risankizumab som mulig standardbehandling af voksne patienter fra 18 år med moderat til svær psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende risankizumab modtaget den 8. januar 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af risankizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med både en sammenlignende analyse mellem risankizumab og ustekinumab og en indirekte sammenligning mellem risankizumab og guselkumab. Både den direkte og den indirekte sammenligning skal indeholde absolutte og relative værdier for de specificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Desuden skal litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 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 mest almindelige (ca. 80 %) [1,2].

Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det påvirkede 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 (2017) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2017 var der registreret 2710 patienter, der havde modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [5]. 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 ledgener. Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [6].

Mænd og kvinder er ligeligt påvirket af psoriasis [7].

#### 4.1 Nuværende behandling

2. generations immunmodulerende behandling igangsættes efter kriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen [6] og retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab [8]. Disse omfatter bl.a., at patienten skal have psoriasis med svære hudmanifestationer, defineret som PASI  $\geq$  10, BASI  $\geq$  10 % eller DLQI  $\geq$  10.

Adalimumab (tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmer), certolizumab pegol (TNF-hæmmer), secukinumab (interleukin (IL)-17-hæmmer), ixekizumab (IL-17-hæmmer), ustekinumab (IL-12/23-hæmmer), brodalumab (IL-17-receptorhæmmer) og guselkumab (IL-23-hæmmer) anbefales aktuelt alle som 1. linjebehandlinger til psoriasis, da de er vurderet at have sammenlignelige effekter på hudsymptomer og sammenlignelige bivirkningsprofiler [9].

Patienterne vurderes før opstart, efter 12 ugers behandling og derefter 1 gang årligt. I DDS guidelines er der opstillet kriterier for den forventede effekt på PASI: Behandlingseffekt svarende til PASI75 eller DLQI under 5 er målet, men PASI90 forventes inden for de næste år at blive behandlingsmålet grundet en bedre effekt af nye lægemidler.

## 4.2 Risankizumab

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

## 5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

Risankizumab, subkutan injektion á 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

#### *Komparatorer*

Ustekinumab, subkutan injektion á 45 mg ved legemsvægt  $\leq 100$  kg; 90 mg ved legemsvægt  $> 100$  kg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

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

---

<sup>1</sup>Ved kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling forstås psoriasispatienter, der opfylder de gældende kriterier, jf. RADS' behandlingsvejledning og Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer. Kriterierne er: (1) at der er tale om patienter med moderat til svær kronisk psoriasis defineret ved 10-reglen, hvor patienten ikke responderer på, har kontraindikationer overfor eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor methotrexat og lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA, og (2) hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør det, før biologisk behandling påbegyndes, overvejes, om patienten kan være kandidat til acitretin behandling (DDS, 2017).

De valgte komparatorer beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den seneste behandlingsvejledning [6], hvor ustekinumab er fundet ligestillet med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger. Lægemidlet guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [10].

Ustekinumab og guselkumab er begge humane monoklonale antistoffer, der binder til specifikke cytokiner og neutraliserer deres funktion. Ustekinumab binder sig cytokinerne IL-12 og IL-23, mens guselkumab udelukkende binder sig til IL-23. Fagudvalget er opmærksomme på, at der findes studier med direkte sammenligninger mellem risankizumab og ustekinumab.

### *Effektmål*

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

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

### *Population*

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

Populationen omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 eller IL-23 target, og patienter, der har behandlingssvigt uanset 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 risankizumab (IL-23 eller IL-12/23 hæmmende lægemiddel). Hvis risankizumab kan anvendes efter svigt på samme target, vil det i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.
- Derudover er fagudvalget interesseret i at se behandlingseffekterne for patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler uanset target.

### *Intervention*

Risankizumab, subkutan injektion á 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

### *Komparatorer*

Ustekinumab, subkutan injektion á 45 mg ved legemsvægt  $\leq 100$  kg; 90 mg ved legemsvægt  $> 100$  kg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge.

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

De valgte komparatorer beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den seneste behandlingsvejledning [6], hvor ustekinumab er fundet ligestillet med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger. Lægemidlet guselkumab er af Medicinrådet (15. marts 2018) vurderet til at udgøre et klinisk ligestillet alternativ til 1. linjebehandlingerne [10].

Ustekinumab og guselkumab er begge humane monoklonale antistoffer, der binder til specifikke cytokiner og neutraliserer deres funktion. Ustekinumab binder sig til cytokinerne IL-12 og IL-23, mens guselkumab udelukkende binder sig til IL-23. Fagudvalget er opmærksomme på, at der findes studier med direkte sammenligninger mellem risankizumab og ustekinumab.

### Effektmål

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

## 5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
PASI75	Kritisk	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der opnår PASI75	15 procentpoint	7,5 procentpoint
PASI90	Vigtigt	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der opnår PASI90	15 procentpoint	7,5 procentpoint

Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der opnår DLQI score 0-1	15 procentpoint	7,5 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Kritisk	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der oplever SAE's	5 procentpoint	2,5 procentpoint
Behandlingsophør	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der ophører med behandling	15 procentpoint	7,5 procentpoint

Fagudvalget ønsker at vurdere merværdien ved 12-16 uger, da lægemidlers effekt typisk vurderes efter 12-16 uger i klinisk praksis. Hvis patienten ikke har oplevet effekt efter 12-16 ugers behandling, vil et behandlingsskift blive overvejet, og det er derfor vigtigt at lægemidlets effekt vurderes på denne tidshorisont. Derudover ønsker fagudvalget at vurdere merværdien af risankizumab med så lang opfølgningstid som muligt, da psoriasis er en kronisk sygdom. Derfor ønskes data for alle effektmål for 12-16 uger samt så lang opfølgningstid som muligt.

#### *Kritiske effektmål*

**PASI75** reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. PASI75 er anvendt i RADS-behandlingsvejledningen og ligger til grund for de ligestillede lægemidler. 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. 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, 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. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI90) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 % er klinisk relevant.

**DLQI** reflekterer livskvalitet målt ved dermatologisk life quality index. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål, der berører seks domæner (symptomer og følelsesmæssig påvirkning, påvirkning af dagligdagsaktiviteter, fritid, arbejde og skole, personlige relationer samt gener i forbindelse med behandling), hvor hvert svar graderes på en skala fra 0-3, således at der opnås en scoring på 0-30, hvor 30 repræsenterer størst negativ påvirkning af livskvaliteten. Almindeligvis betragtes en negativ ændring på  $\geq 4$  point som klinisk relevant [11]. En DLQI score på 0 eller 1 anses imidlertid af fagudvalget som det ønskede behandlingsmål, hvilket er et udtryk for, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten [12]. 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 % udgør en klinisk relevant forskel.

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

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPARs – public assessment reports. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor risankizumab er sammenlignet direkte med de to komparatorer. Dette er tilfældet for ustekinumab men ikke for guselkumab. Ansøger bedes derfor søge litteratur ved ansøgningstidspunktet. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene for de indirekte sammenligninger skal kun anvendes, hvis der ikke kan findes relevante fuldtekstartikler ved søgning på direkte sammenligninger. Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPARs konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Ansøger skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg, og opfølgningstiden skal være minimum 12 uger. Derudover skal studierne stemme overens med de kliniske spørgsmål og vedrøre de beskrevne populationer, de valgte komparatorer og indeholde minimum ét relevant effektmål.

## 7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

Hvis der er mere end ét 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 studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede 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 pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

## 8 Andre overvejelser

Som udgangspunkt pauseres behandling ikke i den daglige klinik, da psoriasis er en kronisk sygdom, og der ofte ses effekttab ved opstart efter en behandlingspause. Men da behandlingen af psoriasis er langvarig, kan der alligevel opstå behov for midlertidig pausering af behandlingen eksempelvis i tilfælde af rejser, 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 risankizumab:

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

## 9 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Dermbio Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [https://dermbio.dk/year\\_report\\_2017](https://dermbio.dk/year_report_2017)
6. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2. generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016;
7. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016;36.
8. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2017.
9. Medicinrådet. Lægemiddelrekommandation for lægemidler til behandling af psoriasis. 2019;(april).
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende guselkumab til moderat til svær plaque psoriasis [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7967/anbefaling-guselkumab-psoriasis-10.pdf>
11. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27–33.
12. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659–64.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
<b>Diljit Kaur Knudsen</b> Speciallæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav	Region Nordjylland
<b>Trine Høgsberg</b> Afdelingslæge	Region Midtjylland
<b>Sumangali Chandra Prasad</b> Speciallæge	Region Syddanmark
Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav	Region Sjælland
<b>Lone Skov</b> Klinisk Professor, overlæge	Region Hovedstaden
<b>Maija Bruun Hastrup</b> Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<b>Thomas Loof Hedegård</b> Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Eli Glückstadt</b> Patient	Danske Patienter
<b>Andreas H.M. Jensen</b> Patient	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1 – søgestreng

### Pubmed

Direkte sammenligning med ustekinumab eller guselkumab

#	Søgning
1	Psoriasis[Mesh]
2	psoriasis[tiab]
3	1 or 2
4	"BI 655066"[nm]
5	"BI 655066"[tiab] or risankizumab[tiab]
6	4 or 5
7	Ustekinumab[Mesh]
8	ustekinumab[tiab] or Stelara[tiab] or CNTO-1275[tiab]
9	Guselkumab[nm]
10	guselkumab[tiab] or Tremfya [tiab]
9	7 or 8 or 9 or 10
10	3 and 6 and 9

Indirekte sammenligning med ustekinumab

#	Søgning
1	Psoriasis[Mesh]
2	psoriasis[tiab]
3	1 or 2
4	"BI 655066"[nm]
5	"BI 655066"[tiab] or risankizumab[tiab]
6	4 or 5
7	Ustekinumab[Mesh]
8	ustekinumab[tiab] or Stelara[tiab] or CNTO-1275[tiab]
9	7 or 8
10	3 and (6 or 9)

Indirekte sammenligning med guselkumab

#	Søgning
1	Psoriasis[Mesh]
2	psoriasis[tiab]
3	1 or 2
4	"BI 655066"[nm]
5	"BI 655066"[tiab] or risankizumab[tiab]
6	4 or 5
7	Guselkumab[nm]
8	guselkumab[tiab] or Tremfya [tiab]
9	7 or 8
10	3 and (6 or 9)

*Central*

Direkte sammenligning med ustekinumab eller guselkumab

#	Søgning
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	("BI 655066" or risankizumab):ti,ab,kw
5	(ustekinumab or Stelara or CNTO-1275):ti,ab,kw
6	(guselkumab or Tremfya):ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	#3 and #4 and #7

Indirekte sammenligning med ustekinumab

#	Søgning
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	("BI 655066" or risankizumab):ti,ab,kw
5	(ustekinumab or Stelara or CNTO-1275):ti,ab,kw
6	#4 or #5
7	#3 and #6

Indirekte sammenligning med guselkumab

#	Søgning
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	("BI 655066" or risankizumab):ti,ab,kw
5	(guselkumab or Tremfya):ti,ab,kw
6	#4 or #5
7	#3 and #6