

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

Handelsnavn	Kyntheum
Generisk navn	Brodalumab
Firma	Leo Pharma AB
ATC-kode	L04AC12
Virkningsmekanisme	Human interleukin-17 receptor A (IL-17RA) antagonist
Administration/dosis	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato	15. marts 2018
Offentliggørelsesdato	15. marts 2018
Dokumentnummer	16353
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se s. 6

**Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

## Indhold

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

## 1 Medicinrådets anbefaling

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

Anbefalingen er baseret på et fordelagtigt forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi sammenlignet med ustekinumab. Omkostningerne forbundet ved at behandle med brodalumab er mindre end for behandling med ustekinumab. Behandling med brodalumab er således et billigere alternativ end ustekinumab.

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

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

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

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

### 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om brodalumab fra Leo Pharma AB den 23. maj 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 1. december 2017.

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

Den lange sagsbehandlingstid fra modtagelse af den foreløbige ansøgning skyldes udfordringer med bemanding af et fagudvalg.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet er **moderat**.

Det er på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

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

## 4 Høring

Leo Pharma AB har den 2. februar 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af brodalumab og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 1.

## 5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med brodalumab er lavere end for behandling med ustekinumab, dvs. at brodalumab er et billigere behandlingsalternativ end ustekinumab. Der er således et fordelagtigt forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi.

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

Amgros har indgået en aftalepris med Leo Pharma med rabat ift. listeprisen. Den indhentede aftalepris påvirker omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne i høj grad: Baseret på denne aftalepris vil behandlingsomkostninger ved at ibrugtage brodalumab være lavere end behandling med ustekinumab over en 1-årig periode.

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

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 7 Sammensætning af fagudvalg

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

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 8 Bilag

### Bilagsliste:

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



— we help people achieve healthy skin

Medicinrådet  
Att.: Madina Saidj

LEO Pharma AB

Hyllie Stationsväg 42  
Box 404  
201 24 Malmö  
Sweden

Phone +45 7022 4911  
Fax +45 7022 4915

[www.leo-pharma.dk](http://www.leo-pharma.dk)

February 2, 2018

## Høringssvar vedr. Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis

LEO Pharma takker for modtagelsen af dokumentet "Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis" og vi er glade for at få denne mulighed for at afgive høringssvar.

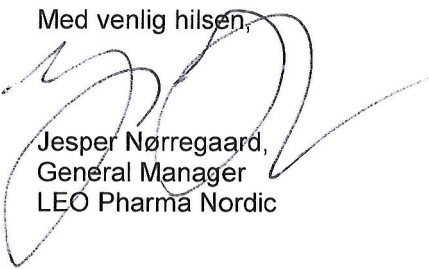
Vi noterer os, at Medicinrådet anerkender brodalumabs vigtige kliniske merværdi for effektmålene PASI75 og PASI90 og bifalder Medicinrådets vurdering af brodalumab som givende lille klinisk merværdi sammenlignet med ustekinumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis. Vi har derfor ikke yderligere kommentarer til vurderingen.

Vi noterer os samtidig, at rådet ikke er i stand til at vurdere den kliniske merværdi af brodalumab ved patienter med behandlingssvigt på lægemidler, der har IL-17A cytokinet som target, om end rådet dog teoretisk anerkender at brodalumabs unikke virkningsmekanisme på IL-17 receptor A, vil kunne medføre at brodalumab er en effektiv behandling for de patienter, som måtte opleve behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

Vi er enige i, at dette er et relevant forskningsspørgsmål fremadrettet, men skal for en god ordens skyld gøre opmærksomme på, at der for nærværende ikke findes randomiseret, kontrolleret klinisk data herfor på nogen af de øvrige lægemidler i klassen og ej heller for lægemidler i andre nyere klasser. Dette er naturligt på nuværende tidspunkt, al den stund at de nye lægemidler er udviklet parallelt. Derimod findes der rig data på effekten af brodalumab ved patienter med behandlingssvigt på andre biologiske lægemidler, herunder TNF-alfa hæmmere og IL-12/23 hæmmere, der af RADS vurderedes som klinisk ligestillede.

LEO Pharma ser frem til at brodalumab kommer til at indgå i patientbehandlingen og at vi får lejlighed til at deltage i fremtidige udbud på lige vilkår.

Med venlig hilsen,



Jesper Nørregaard,  
General Manager  
LEO Pharma Nordic

ALL LEO TRADEMARKS MENTIONED  
BELONG TO THE LEO GROUP

**LEO**





## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

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

Dato for Medicinrådsbeslutning	15-03-2018
Firma	Leo Pharma
Lægemiddel	Kyntheum (brodalumab)
Indikation	Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

### Amgros' anbefaling af lægemidlet

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

### Overordnet konklusion

Behandling med Kyntheum set over 12 måneder er forbundet med færre omkostninger end behandling med ustekinumab.

Amgros har indgået en aftale med Leo Pharma om indkøb af Kyntheum med rabat ift. listepriisen. Ovenstående anbefalinger, bygger på den forhandlede aftalepris på Kyntheum og eksisterende aftalepris på ustekinumab.

Medicinrådet har vurderet Kyntheum til lille klinisk merværdi sammenlignet med ustekinumab (moderat evidenskvalitet). Omkostningerne forbundet med behandling med Kyntheum er lavere end omkostningerne forbundet med behandling med ustekinumab. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Kyntheum til standardbehandling for patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Kommentar	Anbefaling som standard-behandling
ustekinumab	Lille klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Acceptabelt	Omkostninger højest sandsynligt lavere end behandling med ustekinumab	Ja

### Kontraktforhold

Amgros har indgået en aftale på lægemidlet Kyntheum (brodalumab). Den indgåede aftalepris kan fremfindes på Amgros' leverandørhjemmeside, som kræver log-in for leverandørerne.

---

# KYNTHEUM (BRODALUMAB)

---

MODERAT TIL SVÆR PLAQUE PSORIASIS HOS VOKSNE

# Opsummering

## Baggrund

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

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Kyntheum sammenlignet med ustekinumab til populationen:

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

- Kyntheum er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder på 8.854 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Kyntheum som standardbehandling vil være ca. 0,22-0,40 mio. DKK i år 1.

## Konklusion

Behandling med Kyntheum er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med ustekinumab. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Kyntheum.

I afrapporteringen anvendes AIP, men Amgros har indgået en prisaftale med Leo Pharma omkring Kyntheum, hvorfor AIP ikke er retvisende for den reelle udgift til indkøb af Kyntheum. Anvendes aftalepriser er behandling med Kyntheum forbundet med færre omkostninger sammenlignet med behandling med ustekinumab.

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

## Liste over forkortelser

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

# INDHOLD

Liste over forkortelser	3
<hr/>	
<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis	6
1.3.1 Behandling med Kyntheum	6
1.3.2 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
<hr/>	
<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	8
2.2 Følsomhedsanalyser	9
<hr/>	
<b>3 Resultater</b>	<b>10</b>
3.1 Ansøgers analyse	10
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	10
3.2 Amgros' følsomhedsanalyse	10
3.2.1 Antagelser i Amgros' analyse	11
<hr/>	
<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>12</b>
4.1 Ansøgers estimer	12
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	12
4.1.2 Følsomhedsanalyser	12
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	13
<hr/>	
<b>5 Diskussion</b>	<b>14</b>
<b>Referencer</b>	<b>15</b>
<b>Bilag</b>	<b>16</b>
Bilag 1: Dosering	16

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Leo Pharma
Handelsnavn:	Kyntheum
Generisk navn:	Brodalumab
Indikation:	Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
ATC-kode:	L04AC12

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

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

# 1 BAGGRUND

Kyntheum er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Leo Pharma (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Kyntheum, og har den 01.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Kyntheum som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

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

## 1.2 Patientpopulation

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

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

## 1.3 Behandling af moderat til svær plaque-psoriasis

### 1.3.1 Behandling med Kyntheum

#### *Indikation*

Kyntheum er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

#### *Virkningsmekanisme*

Brodalumab er et humant monoklonalt antistof (mAb), som binder selektivt til IL-17 receptoren (interleukin 17).

#### *Dosering*

Den anbefalede dosis af Kyntheum er 210 mg som subkutan injektion ved uge 0,1,2 og herefter hver 2. uge.

### 1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret behandling med ustekinumab som komparator.

Den anbefalede dosis af ustekinumab er 45 mg som subkutan injektion á 45 mg ved legemsvægt ≤100 kg; 90 mg ved legemsvægt >100 kg i uge 0, 4 og herefter hver 12. Uge.

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag, og den gældende behandlingsvejledning, hvor ustekinumab er fundet ligestillet med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger(2).



TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne ( $\geq 18$ år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.	Ustekinumab
<b>Subpopulation:</b> patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-17 target	Ustekinumab

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

- Voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.
- Subpopulation: patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-17 target.

## 1.5 Tidshorisont

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

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Kyntheum med behandling med ustekinumab.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en simpel model, som antager at behandling med Kyntheum og ustekinumab har identiske eller ubetydelige forskelle i omkostninger forbundet med administration og opfølgning af patienter.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

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

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

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

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

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

*Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

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

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

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

*Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.*

#### 2.1.3 Omkostninger

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

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

Omkostningerne inkluderet i modellen består derfor af lægemiddelomkostninger til behandling med hhv. Kyntheum og ustekinumab.

##### **Amgros vurdering**

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingslængden og antallet af patienter samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger ikke antager, at der forskel i frafald mellem de to behandlingsregimer i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

### Lægemiddelomkostninger

#### Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris (AIP)	Enhedspris	Kilde
Kyntheum	210 mg	2 stk.	DKK 9717,67	DKK 4.859,00	Medicinpriser.dk*
Ustekinumab	45 mg	1 stk.	DKK 24.467,00	DKK 24.467,00	Medicinpriser.dk*

\* Tilgået 23-01-2018.

#### Amgros' kommentar

Amgros godtager de indsendte priser fra ansøger.

#### Dosering

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for både Kyntheum og ustekinumab, som specificeret i EMAs produktresumé(3) og Medicinrådets protokol(1). Over 12 måneder behandles patienterne med hhv. 27 doser á 210 mg Kyntheum (inkl. Induktionsdosis) eller 5 doser á 45 mg ustekinumab. Detaljeret doseringsskema kan findes i bilag 1.

TABEL 3: DOSERING OVER 12 MÅNEDER

Navn	Styrke	Antal doser	Antal mg
Kyntheum	210 mg	27 stk	5.670 mg
Ustekinumab	45 mg	5 stk.	225 mg

#### Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Kyntheum og ustekinumab stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol.

Amgros accepterer den valgte dosering.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en følsomhedsanalyse på dosering af ustekinumab i tillæg til hovedanalysen. Analysen antager, at ustekinumab kan doseres hver 10. uge fremfor hver 12. uge som angivet i produktresumeeet. Antagelsen er baseret på en publikation fra Dermbio(4), som beskriver at ustekinumab i nogle tilfælde doseres hver 10. uge.

#### Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros accepterer den valgte følsomhedsanalyse.

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

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers analyse

#### 3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen for Kyntheum og ustekinumab.
- Det antages, at der ingen forskel er i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning.
- Det antages, at subpopulationen med patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-17 target, også dækkes af hovedpopulationen (P1).

#### 3.1.2 Resultat af hovedanalyse

For analysen hvor Kyntheum sammenlignes med ustekinumab i population (P1) resulterer ansøgers analyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 12 måneder på 8.854 DKK.

Resultater fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

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

	Kyntheum	Ustekinumab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	131.189	122.335	8.854
<b>Totale omkostninger</b>	<b>131.189</b>	<b>122.335</b>	<b>8.854</b>

#### 3.1.3 Følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en følsomhedsanalyse på dosering af ustekinumab i tillæg til hovedanalysen. Analysen antager, at ustekinumab kan doseres hver 10. uge fremfor hver 12. uge som angivet i produktresumeeet. Antagelsen er baseret på en publikation fra DermBio(4), som beskriver at ustekinumab i nogle tilfælde doseres hver 10. uge. Denne antagelse bevirker at behandling med ustekinumab inkluderer 1 ekstra dosis over 12 måneder, således at der anvendes 6 fremfor 5 doser.

Ansøgers følsomhedsanalyse resulterer i en gennemsnitlig meromkostning pr. patient over 12 måneder på -15.613 DKK.

**TABEL 5: RESULTAT AF ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSE FOR DOSERING AF USTEKINUMAB, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 12 MÅNEDER, DKK, AIP**

	Kyntheum	Ustekinumab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	131.189	146.802	-15.613
<b>Totale omkostninger</b>	<b>131.189</b>	<b>146.802</b>	<b>-15.613</b>

## 3.2 Amgros' følsomhedsanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros' analyse

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

Sammenlignes behandling med Kyntheum med hhv. ustekinumab, guselkumab, adalimumab, ixekizumab og secukinumab resulterer gennemsnitlige meromkostninger per patient på hhv. 8.854, -796, 19.134, -11.132 og 4.661 DKK over 12 måneder.

**TABEL 6: MEROMKOSTNINGER VED BEHANDLING MED KYNTHEUM IFT. RADS LIGESTILLEDE LÆGEMIDLER, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 12 MÅNEDER, DKK, AIP**

	Lægemiddelomkostninger (AIP)	Meromkostninger (AIP)
Kyntheum	131.189	-
Ustekinumab	122.335	8.854
Guselkumab	131.985	-796
Adalimumab	112.054	19.134
Ixekizumab	142.321	-11.132
Secukinumab	126.528	4.661

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Estimering af patienter der kan modtage behandling med Kyntheum tager udgangspunkt i hvor mange patienter der årligt starter biologisk behandling (bionaive) og hvor mange der skifter behandling (bioerfarne). Dette tal er efter Medicinrådets protokol opgivet til ca. 200 patienter, fordelt som 100 bionaive patienter og 100 skifte patienter. Ansøger estimerer, at ca. 30-50 patienter vil kunne starte behandling med Kyntheum. Disse patienter har ansøger identificeret gennem Dermibios sponsorrapport.

Ansøger antager, at 100% af patienter behandles med Kyntheum, hvis Kyntheum anbefales som standardbehandling. Hvis Kyntheum ikke anbefales som standardbehandling, antager ansøger at 5 patienter behandles med Kyntheum, og resterende vil modtage ustekinumab.

Ansøger har indsendt to scenarier, med hhv. et nedre antal patienter (30 patienter) og et øvre antal (50 patienter).

TABEL 7: ANSØGERS ESTIMAT LAVT SCENARIE AF ANTAL PATIENTER PER ÅR,

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Kyntheum	30	Kyntheum	5
Ustekinumab	0	Ustekinumab	25
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>Total</b>	<b>30</b>

TABEL 8: ANSØGERS ESTIMAT HØJT SCENARIE AF ANTAL PATIENTER PER ÅR

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Kyntheum	50	Kyntheum	5
Ustekinumab	0	Ustekinumab	45
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>Total</b>	<b>50</b>

#### 4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet følsomhedsanalyser, udover hovedanalysens to scenarier.

##### **Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser**

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i Dermibio.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

#### 4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har udelukkende inkluderet lægemiddelomkostninger i budgetkonsekvensanalysen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

Ansøgers estimater for følsomhedsanalysen med nedre og øvre antal patienter er illustreret i Tabel 9. Analysen estimerer budgetkonsekvenserne for 30 og 50 patienter år 1 til hhv. 0,22 mio. DKK og 0,40 mio. DKK.

**TABEL 9: ANSØGERS ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED KYNTHEUM SOM STANDARD-BEHANDLING (AIP), MIO. DKK, ÅR 1**

Budgetkonsekvenser		
	Lavt antal patienter	Højt antal patienter
Anbefales	3,93	6,56
Anbefales ikke	3,71	6,16
<b>Total</b>	<b>0,22</b>	<b>0,40</b>

## 5 DISKUSSION

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

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

Behandling med Kyntheum er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med ustekinumab. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Kyntheum.

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

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



## REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2 . generations immunmodulerende behandling [Internet]. 2017. p. 1–13. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/6128/protokol-10-brodalumab-psoriasis-final.pdf>
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis [Internet]. 2016. Available from: [http://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016\\_s.pdf](http://rads.dk/media/3941/beh-psoriasis-vers-31-nov-2016_s.pdf)
3. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Kyntheum [Internet]. 2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human\\_med\\_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
4. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol [Internet]. 2018 Jan 9;1–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16102>

# BILAG

## Bilag 1: Dosering

Uge	Brodalumab	Ustekinumab	Guselkumab	Adalimumab	Ixekizumab	Secukinumab
0	210	45	100	80	160	300
1	210			40		300
2	210				80	300
3				40		300
4	210	45	100		80	300
5				40		
6	210				80	
7				40		
8	210				80	300
9				40		
10	210				80	
11				40		
12	210		100		80	300
13				40		
14	210					
15				40		
16	210	45			80	300
17				40		
18	210					
19				40		
20	210		100		80	300
21				40		
22	210					
23				40		
24	210				80	300
25				40		
26	210					
27				40		
28	210	45	100		80	300
29				40		
30	210					
31				40		
32	210				80	300
33				40		
34	210					
35				40		
36	210		100		80	300
37				40		
38	210					
39				40		
40	210	45			80	300
41				40		
42	210					
43				40		
44	210		100		80	300
45				40		
46	210					
47				40		
48	210				80	300
49				40		
50	210					
51				20		
<b>Total</b>	<b>5.670,00</b>	<b>225,00</b>	<b>700,00</b>	<b>1.100,00</b>	<b>1.360,00</b>	<b>4.800,00</b>
<b>Antal pakker</b>	<b>13,50</b>	<b>5,00</b>	<b>7,00</b>	<b>13,75</b>	<b>17,00</b>	<b>16,00</b>
<b>Pris AIP</b>	<b>131.188,55</b>	<b>122.335,00</b>	<b>131.984,65</b>	<b>112.054,11</b>	<b>142.320,60</b>	<b>126.528,00</b>
<b>Mg per pakning</b>	<b>420,00</b>	<b>45,00</b>	<b>100,00</b>	<b>80,00</b>	<b>80,00</b>	<b>300,00</b>



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

Handelsnavn	Kyntheum
Generisk navn	Brodalumab
Firma	Leo Pharma AB
ATC-kode	L04AC12
Virkningsmekanisme	Human interleukin-17 receptor A (IL-17RA) antagonist
Administration/dosis	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Vurderet population ved Medicinrådet	Voksne med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener (psoriasisartropati) som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	17. november 2017 17. november 2017 10260 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning se bilag)	Madina Saidj, Susanne Thiesen Gren

## Indhold

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

## Forkortelser

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

## Fagspecifikke forkortelser

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

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst med henblik på at vurdere den kliniske merværdi af brodalumab (Kyntheum) til voksne patienter fra 18 år med moderat til svær psoriasis uden ledgener, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. I protokollen defineres population, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for brodalumab modtaget 23.05.2017.

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

## 2 Baggrund

I Danmark, som i øvrige dele af verden, får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den almindeligste (ca. 80 %) (Sundhedsstyrelsen, 2015; Griffiths & Barker, 2007). Der findes ikke et definitivt mål for sværhedsgraden af psoriasis. Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10, eller patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette "10-reglen" (Finlay, 2005; DDS, 2017).

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

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

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

## 2.1 Nuværende behandling

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

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

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

## 2.2 Brodalumab

Kyntheum er en systemisk, biologisk antistofbehandling, der gives som injektion (subkutan á 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge). Det aktive stof i Kyntheum er brodalumab, der virker ved at binde IL-17 receptor A, blokerer interaktionen mellem IL-17A, 17F og 17A/F proteinerne og receptoren og dermed signaleringen i keratinocytterne, som forårsager inflammation. Herved kan den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er målrettet IL-17A signalering ved at binde sig til IL-17 receptoren fremfor at binde IL-17A proteinet. Kyntheum er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati (EMA, 2017).

## 3 Klinisk spørgsmål

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

### Population

Populationen omfatter:

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

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



Subpopulation omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-17 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 brodalumab (IL-17 hæmmer). Dette vil i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.

Begge populationer omfatter ikke gravide eller ammende kvinder.

#### *Intervention*

Brodalumab, subkutan injektion á 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge.

#### *Komparator*

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

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

Ustekinumab er et humant monoklonalt antistof, der bindes til cytokinerne IL-12 og IL-23 og derved neutraliserer deres biologiske funktion.

#### *Effektmål*

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

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

**Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål**

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

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

# For dette effektmål vurderes alene data for interventionsarmen med brodalumab. Den absolutte forskel er angivet i forhold til patienter, der i deres tidligere behandling har oplevet svigt på IL-17 hæmmende lægemidler.

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

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

### 3.1 Valg af effektmål

#### *Kritiske effektmål*

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

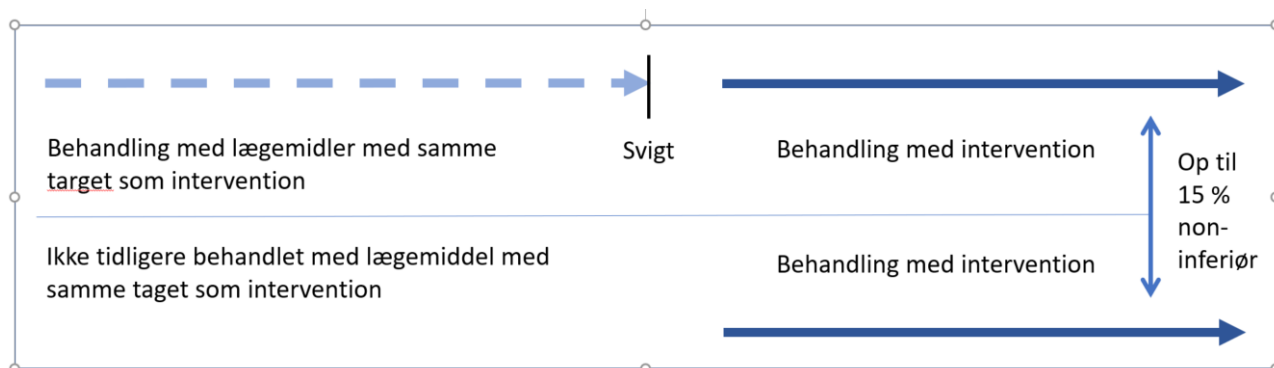
**Alvorlige uønskede hændelser** (serious adverse events, SAE) indbefatter enhver alvorlig hændelse eller bivirkning opstået i de kliniske studier ved behandling med lægemidlet. Med tanke på den selekterede studiepopulation i de kliniske studier, og at der rapporteres på korttidsbivirkninger ( $\leq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

### Vigtige effektmål

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

**PASI90 i subpopulation:** *for subpopulationen af patienter med tidligere behandlingssviqt på IL-17 hæmmende lægemidler* ønsker fagudvalget at vurdere, om behandling med brodalumab har den ønskede effekt. En effekt af brodalumab hos patienter, hvor andre IL-17 hæmmere ikke har haft tilstrækkelig effekt, vil kunne betyde flere behandlingsmuligheder.

Fagudvalget ønsker dette belyst ved data på PASI90 og med en absolut forskel på op til 15 % (non-inferiør) i forhold til patienter i behandling med brodalumab med samme behandlingstid, som ikke tidligere har haft svigt på IL-17 hæmmende lægemidler (se illustration herunder).



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

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

Selvordstanker og -adfærd, herunder fuldført selvmord, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med brodalumab. Størstedelen af de patienter, der udviste selvmordsadfærd, havde depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd i anamnesen. Fagudvalget har diskuteret denne problemstilling, men da der ikke er en fastlagt årsagssammenhæng mellem behandling med brodalumab og øget risiko for selvmordstanker og -adfærd, og der generelt ses en øget forekomst af depressive symptomer hos patienter med psoriasis, vil dette ikke isoleret adresseres i vurderingen af brodalumab. Forekomsten vil i stedet indgå i effektmålet: Alvorlige uønskede hændelser, som fagudvalget har vægtet kritisk.

### 3.2 Øvrige overvejelser

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

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

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

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for brodalumab:

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

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

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

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

### *Søgetermer*

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

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

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

#### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6 Referencer

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.

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

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

EMA, European Medicines Agency. Summary of opinion Kyntheum brodalumab. May 18, 2017.

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

Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015 ;172(1):244-52.

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

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Br. J. Dermatol*. 2005;125:659-64.

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

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

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

## 7 Bilag: Fagudvalgets sammensætning

### *Medicinerådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener*

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

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

## Medicinrådets sekretariat

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



Application for the assessment of clinically added value of brodalumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies .....	8
4.2	Main characteristics of included studies .....	8
5	Clinical questions .....	9
5.1	Kliniske merværdi af brodalumab til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati? .....	9
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	9
5.1.2	Results per study .....	9
5.1.3	Comparative analyses.....	9
5.2	Subpopulation – tidligere svigt på IL-17A behandling.....	10
5.3	Øvrige overvejelser.....	10
5.3.1	Behandlingspauser .....	10
5.3.2	Dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse .....	11
5.3.3	Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis.....	11
6	References .....	12
7	Appendices .....	13
7.1	Literature search.....	13
7.2	PRISMA 2009 Flow Diagram .....	14
7.3	Main characteristics of included studies .....	15
7.3.1	Table A2a Study characteristics Amagine 1.....	15
7.3.2	Table A2b Study characteristics Amagine 2.....	17
7.3.3	Table A2c Study characteristics Amagine 3 .....	19
7.3.4	Statistisk metode beskrivelse, endepunkter og demografi.....	21
7.4	Results per study .....	24
7.4.1	Table A3a Results of study Amagine 1.....	24
7.4.2	Table A3b Results of study Amagine 2 .....	25
7.4.3	Table A3c Results of study Amagine 3.....	26
7.5	Results per PICO .....	27
7.5.1	Table A4 Results referring to clinical question 5.1 .....	27
7.6	Poster fra Gene to Clinic 2017 i London.....	30

## 1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Majbrit Vindt Holm
Title	Nordic Market Access Manager
Area of responsibility	Economic/ negotiation
Phone	+ 45 41 37 12 47
E-mail	mvldk@leo-pharma.com
Name	Dennis J Trangbæk
Title	Nordic Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical/Medical
Phone	+ 45 53 69 66 31
E-mail	dstse@leo-pharma.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Kyntheum
Generic name	Brodalumab
Marketing authorization holder in Denmark	LEO Pharma
ATC code	L04AC12
Pharmacotherapeutic group	Immunosuppressants
Active substance(s)	210 mg brodalumab
Pharmaceutical form(s)	Solution for injection (injection)
Mechanism of action	Brodalumab is a recombinant fully human monoclonal immunoglobulin IgG2 antibody that binds with high affinity to human IL-17RA and blocks the biological activities of the pro-inflammatory cytokines IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer and IL-17E, resulting in inhibition of the inflammation and clinical symptoms associated with psoriasis. IL-17RA is a protein expressed on the cell surface and is a required component of receptor complexes utilized by multiple IL-17 family cytokines. IL-17 family cytokine concentrations have been reported to be increased in psoriasis. IL-17A, IL-17F and IL-17A/F heterodimer have pleiotropic activities including the induction of pro-inflammatory mediators such as IL-6, GRO $\alpha$ , and G-CSF from epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts that promote tissue inflammation. Blocking IL-17RA inhibits IL-17 cytokine-induced responses resulting in normalization of inflammation in the skin.
Dosage regimen	The recommended dose is 210 mg administered by subcutaneous injection at weeks 0, 1, and 2 followed by 210 mg every 2 weeks.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Kyntheum is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

Other approved therapeutic indications	N/A
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	N/A
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Kyntheum is available in unit packs containing 2 pre-filled syringes. 1.5 ml solution in a type I glass pre-filled syringe with stainless steel 27G x ½” needle, covered with an elastomeric needle cap. Store in a refrigerator(2°C-8°C). Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light. Kyntheum may be stored at room temperature (up to 25°C) once, in the outer carton, for a maximum single period of 14 days. Once Kyntheum has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (up to 25°C) it must either be used within 14 days or discarded.
Orphan drug designation	No

## 2 Abbreviations

ADA Anti-drug antibodies

ADR Adverse drug reaction

AE Adverse event

AMG 827 brodalumab

ANC Absolute neutrophil count

ANOVA analysis of variance

AUC Area under the curve

BMI body mass index

BSA Body surface area

CI confidence interval

CNS Central nervous system

CV Cardiovascular / coefficient of variation

DLQI Dermatology Life Quality Index

IL-17 Interleukine 17

IL-17A Interleukin-17 A

IL-17A/F Interleukin-17 A/F

IL-17C Interleukin-17 C

IL-17F Interleukin-17 F

IL-17RA Interleukine 17 receptor A

MACE Major adverse cardiovascular event

NRI Non-responder imputation

OD Odds ratio

PASI Psoriasis Area and Severity Index

PASI 75 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index

PASI 90 90% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index

PASI 100 100% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index

PSI Psoriasis Symptom Inventory

Q2W every 2 weeks

Q4W every 4 weeks  
Q8W every 8 weeks  
QOL Quality of life  
RR Risk ratio  
SAE Serious adverse event  
SC Subcutaneous  
SD, STD standard deviation  
SE standard error  
sPGA static Physician Global Assessment of Psoriasis  
Th17 T-helper 17 cells  
TNF $\alpha$  Tumornecrosefactor alpha

### 3 Summary

Denne ansøgning ligger til grund for vurderingen af den kliniske merværdi af brodalumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling.

Kyntheum (brodalumab) er en systemisk, fuldt human biologisk antistof behandling. Indikationen for brodalumab er til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling. Lægemidlet doseres som 210 mg SC injektion hver 2. uge, med en ekstra injektion ved uge 1.

Brodalumab, der virker ved at binde til IL-17 receptor A, hæmmer interaktionen mellem cytokinerne IL-17A, IL-17F, IL-17A/F og IL-17E der alle har vist at spille en rolle i psoriasis og IL-17RA receptoren. Hæmningen normaliserer signaleringen i keratinocytterne, som forårsager inflammation. Herved begrænses den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er målrettet IL-17A, ved at binde sig til IL-17RA receptoren, hvorved man opnår en robust hæmning af cytokinerne som ellers ville binde til IL-17RA receptor: IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C og IL-17E.

Brodalumab fik markedsføringstilladelse i Europa 19. juli 2017.

Denne ansøgning består af to dokumenter: nærværende ansøgningsskema og en separat omkostningsanalyse. De to dele tilsammen analyserer de kliniske og økonomiske aspekter af brodalumab sammenlignet overfor komparatoren ustekinumab.

I den kliniske del af analysen vises brodalumabs effekt på en række kritiske og vigtige endepunkter defineret af fagudvalgt indenfor psoriasis. Ustekinumab er vurderet til at være ligeværdig med de øvrige biologiske lægemidler i 1. linje behandling til behandling af psoriasis og ses som repræsentant for gruppen. Det har været muligt at vise data mod ustekinumab frem til 52 uger. I bestræbelserne på at vise data på alle endepunkter har det været nødvendigt at foretage ekstra analyser på de kliniske data fra studierapporterne, hermed indeholder ansøgningen data omkring for eksempel livskvalitet, som ikke har været inkluderet i artiklerne, som omhandler brodalumabs fase tre data. Alt data i ansøgningen har tidligere været delt med European Medicines Agency.

Efter vejledning fra medicnrådet, er ansøgningen begrænset så meget som muligt og alle oplysningerne omkring studierne og endepunkterne er afrapporteret i de forskellige tabeller, som ligger i appendiks, bagerst i denne rapport. Tabellerne skulle gerne give et struktureret og let overskueligt indblik i data bag brodalumab.

Med ansøgningen håber LEO Pharma, at brodalumab bliver gjort tilgængelig for danske psoriasis patienter, og at behandlingen kan være med til at hjælpe disse patienter med at opnå deres mål om at få en dagligdag, hvor psoriasis **ikke** påvirker deres livskvalitet negativt.

## 4 Literature search

Søgestrategierne blev udført i henhold til beskrivelsen i protokollen. Databaserne Medline og CENTRAL blev søgt for relevant litteratur.

Søgningen blev udført 21. November 2017.

Derudover er EPAR for brodalumab og ustekinumab konsulteret.

Figur 1 Søgestrategien i CENTRAL

Step	Search Query	Results
#1	brodalumab or Kyntheum or Lumicef or Siliq or AM-14 or AMG-827 or AMH14 or AML14 or KHK-4827 or MEDI-6365	155
#2	ustekinumab or Stelara or 12B75 or C-340 or CNTO-1275	323
#3	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	62
#4	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2258
#5	Psoriasis	4836
#6	#1 and (#2 or #3) and (#4 or #5)	8

Figur 2 Søgestrategien i MEDLINE

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	<a href="#">Add</a>	Search ((#1 OR #3) AND (#4 OR #5) AND (#6 OR #9))	30	14:19:11
#9	<a href="#">Add</a>	Search psoriasis[MeSH Terms]	34817	14:15:26
#6	<a href="#">Add</a>	Search psoriasis	44047	14:15:05
#5	<a href="#">Add</a>	Search (ustekinumab[MeSH Terms] OR Stelara[MeSH Terms] OR 12B75[MeSH Terms] OR C-340 [MeSH Terms] OR CNTO-1275[MeSH Terms])	579	14:14:37
#4	<a href="#">Add</a>	Search (ustekinumab OR Stelara OR 12B75 OR C-340 OR CNTO-1275)	1149	14:13:38
#3	<a href="#">Add</a>	Search ((brodalumab[MeSH Terms] OR Kyntheum[MeSH Terms] OR Lumicef[MeSH Terms] OR Siliq [MeSH Terms] OR AM-14[MeSH Terms] OR AMG-827[MeSH Terms] OR AMH14[MeSH Terms] OR AML14[MeSH Terms] OR KHK-4827[MeSH Terms] OR MEDI-6365[MeSH Terms]))	0	14:12:35
#1	<a href="#">Add</a>	Search ((brodalumab OR Kyntheum OR Lumicef OR Siliq OR AM-14 OR AMG-827 OR AMH14 OR AML14 OR KHK-4827 OR MEDI-6365))	226	14:07:19

I alt resulterede søgningen i 36 hits. En systematisk gennemgang af litteraturen er udført af to uafhængige personer. Selektionen af litteraturen er illustreret i Prisma diagrammet, som ligger som appendiks 7.2.

På baggrund af søgestrategierne blev to artikler valgt til gennemlæsning. Den ene viste sig at være en review artikel. Dermed var der en artikel tilbage, som opfyldte kravene til søgestrategien:

**Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28**

Denne artikel, indeholder afrapporteringen af de primære og udvalgte sekundære endepunkter fra brodalumabs hovedstudier: Amagine 2 og Amagine 3.

I medicinrådets protokol for brodalumab bliver der efterspurgt data omkring livskvalitet i form af DLQI 0/1 data. Disse data er inkluderet i Amagine 2 og 3, men ikke publiceret endnu. Disse data er derfor taget fra studierapporterne for Amagine 2 og 3. Data vil blive publiceret på et senere tidspunkt.

Da fagudvalget efterspørger yderligere brodalumab data under punktet øvrige overvejelser, er der også inkluderet data fra brodalumabs Amagine 1 studie:

**Papp KA et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2016 Aug; 175(2):273-86.**

Amagine 1 er også et fase 3 studie, men med fokus på seponering, og genstart af brodalumab behandling. Denne publikation er ikke fremkommet i litteratursøgningen, da den ikke indeholder komparative data til ustekinumab.

EPAR er fundet på EMAs hjemmeside (EPAR Kyntheum, EPAR Stelara).

#### 4.1 Relevant studies

Som nævnt under pkt. 4, kommer datagrundlaget for denne ansøgning fra de tre studier Amagine 1, 2 og 3.

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
<i>Papp KA et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2016 Aug; 175(2):273-86.</i>	<i>AMAGINE-1 trial</i>	<i>NCT01708590</i>	<i>First patient 29<sup>th</sup> of Aug 2012. Data cut-off was 12<sup>th</sup> of March 2014.</i>	<i>5.3</i>
<i>Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28.</i>	<i>AMAGINE-2 trial</i>	<i>NCT01708603</i>	<i>Aug. 2012 to Sep. 2014 (data cutoff).</i>	<i>5.1</i>
<i>Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28.</i>	<i>AMAGINE-3 trial</i>	<i>NCT01708629</i>	<i>Sep. 2012 to Aug. 2014 (data cutoff).</i>	<i>5.1</i>
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

#### 4.2 Main characteristics of included studies

De tre inkluderede studier, danner tilsammen grundlaget for brodalumabs fase tre udviklingsprogram.

Amagine 1 er en sammenligning af brodalumab overfor placebo i 52 uger med 661 patienter. Fokus i studiet var udover effekt og sikkerhed ved uge 12 og 52, ligeledes at undersøge seponering og behov for genbehandling efter 12 ugers induktionsbehandling.

Amagine 2 og 3 er identiske studier, udført på forskellige centre, med henholdsvis 1831 og 1881 patienter. Fokus her har været en sammenligning af effekt og sikkerhed af brodalumab overfor placebo, men også ustekinumab ved uge 12 og uge 52.

Karakteristika fra Amagine 1, 2 og 3, adskiller sig ikke væsentligt fra hinanden, hvis man kigger på tværs af de tre studier. Generelt ser fordelingen af patientpopulationen ud som følgende: Ca. 90 % hvide, ca. 30 % kvinder, ca. start PASI på ca. 20 og sygdomsvarighed omkring 20 år. Yderligere har omkring 30-40% af



patienterne været i tidligere biologisk behandling. Se ligeledes demografi data vist under punkt 7.3.4 tabel A2d.

#### **Amagine 1:**

Fase 3, multi-center, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret studie med 12 ugers induktionsfase, 40 ugers seponerings- og genbehandlings-fase og en open-label extension fase. (Papp et al. 2016)

For yderligere information omkring karakteristika for Amagine 1 henvises til pkt. 7.3.1 tabel A2a.

#### **Amagine 2 og 3:**

Fase 3, multi-center, dobbelt-blindet, randomiseret, aktiv komparator og placebo kontrolleret studie med 12 ugers induktionsfase, 40 ugers maintenance-fase og en open-label extension fase. (Lebwohl et al. 2015)

For yderligere information omkring karakteristika for Amagine 2 henvises til pkt. 7.3.2 tabel A2b og for Amagine 3 til pkt. 7.3.3 tabel A2c.

## 5 Clinical questions

### 5.1 Kliniske merværdi af brodalumab til voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati?

#### 5.1.1 Presentation of relevant studies

Amagine 2 og 3 danner grundlag for besvarelsen af det kliniske spørgsmål 5.1. Studierne er beskrevet under pkt. 4.2 samt i appendiks pkt. 7.3.2, pkt. 7.3.3 og pkt. 7.3.4.

#### 5.1.2 Results per study

Resultaterne pr. studie for Amagine 2 og 3 findes henholdsvis i appendiks 7.4.2 og 7.4.3. Tabellerne er bygget op så endepunkterne vises som defineret i protokollen for studierne, dog er data for 140 mg SC brodalumab udeladt, da denne dosis ikke er tilgængelig. For oplysninger omkring behandling af data henvises til appendiks 7.3.4.

Resultaterne fra Amagine 2 og 3 viser at brodalumab 210 mg SC hver 2. uge kommer signifikant bedre ud end ustekinumab målt ved for eksempel PASI 90 eller PASI 100 ved uge 12, hvilket genfindes ved fortsat behandling ud til uge 52. Yderligere ser brodalumab ud til at have en bivirkningsprofil, som er sammenligning med ustekinumab. (Lebwohl et al. 2015)

#### 5.1.3 Comparative analyses

Resultaterne af den komparative analyse af brodalumab overfor ustekinumab i forhold til de kritiske og vigtige endepunkter defineret i protokollen fra fagudvalget findes i appendiks 7.5.

Data bygger på subpopulation af de patienter der i Amagine 2 og 3 har været på konstant 210 mg SC brodalumab hver 2. uge fra uge 0 til uge 52 overfor de patienter som har modtaget ustekinumab behandling doseret jf. SPC for ustekinumab fra uge 0 til uge 52.

For at øge gennemskuelighed af data, er data af rapportere som en pooled analyse hvor Amagine 2 og 3 er slået sammen til en stor kohorte, samt for hver af de enkelte studier Amagine 2 og 3. Data er analyseret som NRI. For yderligere oplysninger omkring behandling af data henvises til appendiks 7.3.4.

Den komparative analyse viser at brodalumab kommer signifikant bedre ud end ustekinumab målt på effektmålene defineret af fagudvalget. Data er konsistente for de enkelte studier og den pooled kohorte.

## 5.2 Subpopulation – tidligere svigt på IL-17A behandling

*Fagudvalget ønsker at vide mere om brodalumabs effekt i patienter med tidligere behandlingsvigt på lægemidler med IL-17A som target.*

De to lægemidler med IL-17A som target, der er markedsført i Danmark er henholdsvis secukinumab og ixekizumab. Secukinumab fik markedsføringstilladelse i 2015 og ixekizumab i 2016.

Amagine studierne blev afviklet i perioden 2012 til 2014, og det var på dette tidspunkt ikke muligt at inkludere patienter med tidligere svigt på lægemidler med IL-17A som target. I 2012 var ustekinumab den nyeste markedsførte behandling til psoriasis på dette tidspunkt.

Da der ikke har været foretaget yderligere studier siden afslutningen af fase tre studierne, kan LEO Pharma derfor ikke på nuværende tidspunkt levere kliniske data for brodalumabs effekt i psoriasis patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

Hvis man betragter spørgsmålet fra en teoretisk vinkel, skulle hæmning af IL-17 receptor A kunne resultere i en effektiv behandling for patienter som har fejlet på tidligere behandling med IL-17A som target. Konkret medfører hæmningen af IL-17RA en blokering af den biologiske aktivitet af de proinflammatoriske cytokiner IL-17A, IL-17F, IL-17A/F og IL-17E. Dvs. patienter som har en sygdom, der måtte være drevet af andre cytokiner end IL-17A, vil kunne få effekt af en blokering af IL-17RA.

Nyere forskning understøtter at IL-17F, kan spille en større rolle i psoriasis end hidtil antaget, hvilket for eksempel ses af poster fra LEO Pharma vist på Gene to Clinic 2017 i London (Se appendiks 7.6) (Poster). Posterens konkluderer at IL-17A, IL-17A/F og IL-17F (samt til dels IL-17C) alle inducere gene ændringer tilsvarende dem set ved psoriasis, og hver enkelt i omtrent samme skala (dog mindre skala for IL-17C), hvorfor det kan være nødvendigt at hæmme bredere end blot IL-17A og IL-17A/F, hvorfor det kan være nødvendigt at hæmme bredere end blot IL-17A og IL-17A/F.

## 5.3 Øvrige overvejelser

*Fagudvalget vil gerne have oplyst følgende forhold for brodalumab:*

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

I de følgende punkter (5.3.1 til 5.3.3) vil hver af disse bliver behandlet separat.

### 5.3.1 Behandlingspauser

*Fagudvalget ønsker i deres vurdering at lægge vægt på mulighed for behandlingspauser. Som udgangspunkt pauseres behandling ikke i den daglige klinik, da psoriasis er en kronisk sygdom, og der ofte ses effekttab ved opstart efter en behandlingspause. Men da behandlingen af psoriasis er langvarig, kan der*

*alligevel opstå behov for midlertidig pausering af behandlingen eksempelvis i tilfælde af rejser, graviditet, kirurgiske indgreb og anden sygdom.*

Seponering og genbehandling med brodalumab 210 mg SC hver 2. uge er undersøgt i Amagine 1. (Papp et al. 2016) Resultaterne fra Amagine 1 ses i appendiks 7.4.1.

For seponering viste studiet at endepunktet sPGA (0/1) ved uge 52 blev opnået af 0% af patienterne som efter 12 ugers induktions behandling med brodalumab 210 SC hver 2. uge, blev randomiseret til placebo frem til uge 52. Tilsvarende opnåede 83% af patienterne som ikke seponerede brodalumab 210 mg endepunktet sPGA(0/1) ved uge 52. (Papp et al. 2016) Dette viser som forventet, at der er behov for fortsat behandling.

For genbehandling viste studiet at efter seponering ser det ud til at median tiden til tab af sPGA(0/1), PASI90 eller PASI100 er omtrent 5 uger. (Fig. 3 i Papp et al. 2016)(Papp et al. 2016). Efter 12 ugers genbehandling får 97% af dem der inden seponering havde en sPGA(0/1) samme score. Median tiden til genopnåelse af sPGA(0/1) var 4 uger. (Papp et al. 2016) Selvom det ikke anbefales at pausere, kan man af studiet se at der med brodalumab er mulighed for pausering og at man for helt op til 97% af patienterne kan forvente samme respons som inden pauseringen.

### 5.3.2 Dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse

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

Brodalumab er tilgængeligt i en 210 mg SC formulering, som doseres hver 2. uge. I Amagine 2 og 3 studierne har man udover 210 mg SC hver 2. uge undersøgt doseringen af brodalumab 140 mg SC hver 2. uge de første 12 uger. Efter de første 12 uger blev patienterne re-randomiseret til en ny gruppe, som de skulle fortsætte i, fra uge 12 og indtil uge 52. De nye grupper var henholdsvis brodalumab 210 mg SC hver 2. uge, eller brodalumab 140 mg SC henholdsvis hver 2. uge, hver 4. uge eller hver 8 uge. På baggrund af undersøgelserne (se fx EPAR brodalumab tabel 28, side 91) er det blevet konkluderet at brodalumab 210 mg hver 2. uge er den optimale dosering fra et risk-benefit perspektiv (Lebwohl et al. 2015).

### 5.3.3 Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis

*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 evt. behov for højere startdosis belyst.*

I kontrast til de fleste øvrige biologiske lægemidler til behandling af psoriasis, har brodalumab kun en ekstra dosis i induktionsfasen (en dosis i uge 1). Det vil sige at forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis er næsten ens. På trods af dette har brodalumab vist en hurtig indsættende effekt, hvor ca. 25% af patienterne opnår PASI75 efter lidt over 2 uger (Lebwohl et al. 2015). Samtidig har brodalumab vist, at den opnåede effekt efter 12 uger er opretholdt ud til uge 52 (Lebwohl et al. 2015).

## 6 References

(Lebwohl et al. 2015) **Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28**

(Papp et al. 2016) **Papp KA et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2016 Aug; 175(2):273-86.**

(Poster) **Poster from Gene to Clinic 2017, London: Gene expression changes induced by individual IL-17 family cytokines signaling through IL-17RA. D.A. Ewald, P. Lovato, T. Skak-Nielsen and H. Norsgaard, all from LEO Pharma, Ballerup, Denmark.**

(EPAR Kyntheum) European Assessment Report Kyntheum:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003959/WC500232916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf)

(EPAR Stelara) European Assessment Report Stelara:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000958/WC500217159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000958/WC500217159.pdf)

(Hongbo et al., 2005) **Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? Br. J. Dermatol. 2005;125:659-64.**

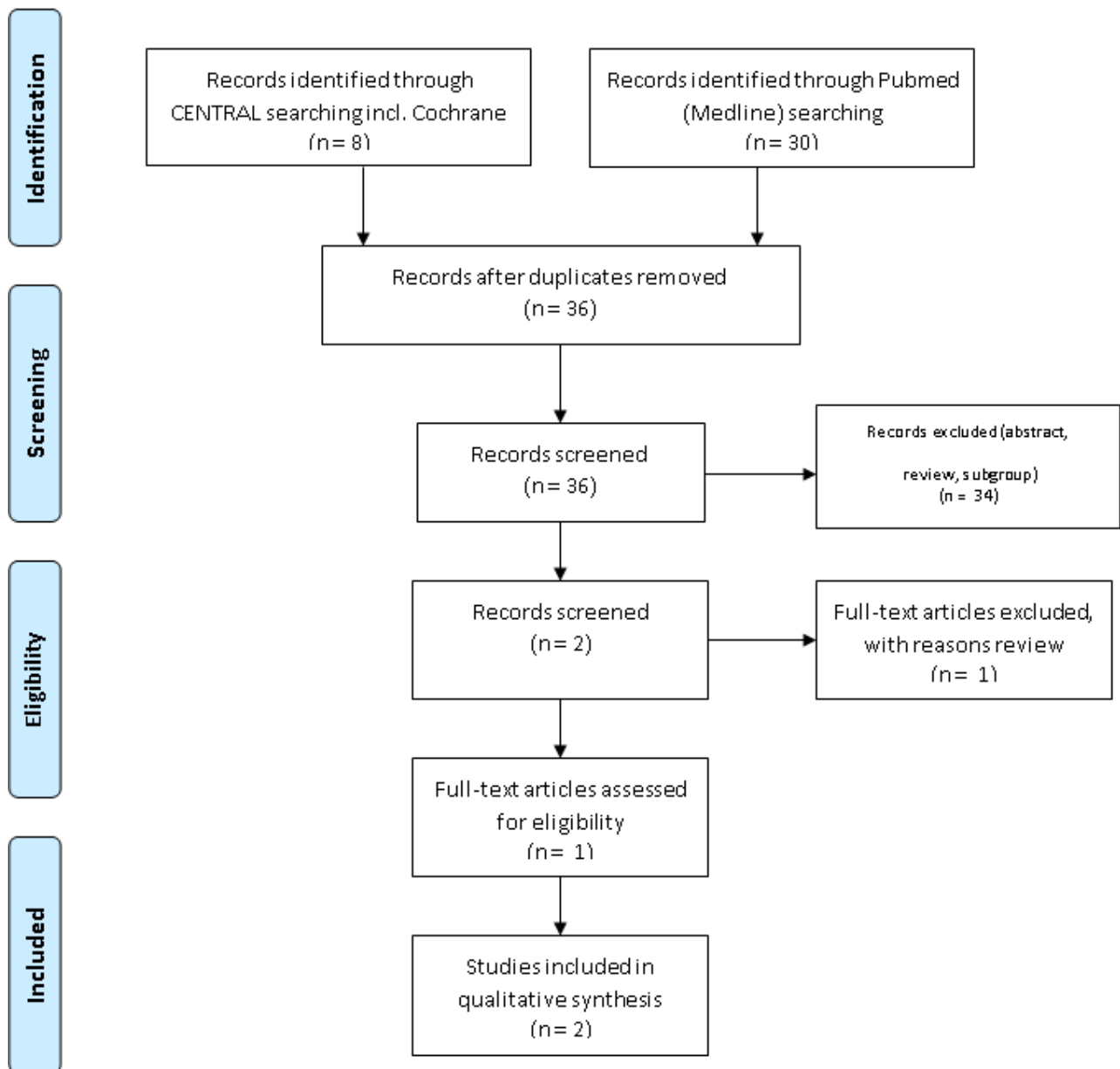
## 7 Appendices

### 7.1 Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Psoriasis Intervention(s): Brodalumab Comparator(s): Ustekinumab Outcomes: N/A Settings (if applicable): N/A Study design: N/A Language restrictions: N/A Other search limits or restrictions applied: N/A
Exclusion criteria	Population: N/A Intervention(s): N/A Comparator(s): N/A Outcomes: N/A Settings (if applicable): N/A Study design: N/A Language restrictions: N/A Other search limits or restrictions applied: Reviews

## 7.2 PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

## 7.3 Main characteristics of included studies

### 7.3.1 Table A2a Study characteristics Amagine 1

Table A2a Main study characteristics

Trial name	AMAGINE-1 trial
NCT number	NCT01708590
Objective	To evaluate the efficacy and safety of brodalumab, in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.
Publications – title, author, journal, year	Papp KA et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2016 Aug; 175(2):273-86.
Study type and design	<p>Phase 3, multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study with 12-week induction phase, 40-week withdrawal and re-treatment phase and open-label extension phase.</p> <p>Induction: placebo or brodalumab 140 or 210 mg SC Q2W + week 1 (day 1 to week 10)</p> <p>Withdrawal: assigned to brodalumab 210 mg SC Q2W (weeks 12 to 266) or re-randomized to placebo or brodalumab 140 mg or 210 mg SC Q2W + week 13 (weeks 12 to 266 or inadequate response).</p> <p>Retreatment: 3 doses QW of brodalumab 140 or 210 mg (day 1 to week 2 of retreatment) or brodalumab 140 or 210 mg (day 1 and week 2 of retreatment) + placebo + brodalumab 140 or 210 mg Q2W thereafter (through week 266 or inadequate response)</p> <p>The original randomization and the second randomization for the withdrawal phase remained blinded to all subjects, investigators, and the Amgen clinical study team until data through week 52 were finalized, at which time an unblinded analysis of all data through week 52 (including the co-primary endpoints) was performed. Throughout the study, subjects received placebo as needed to maintain the blind until it was broken. Placebo was presented in identical containers and was stored/packaged the same as brodalumab during the blinded portion of the study.</p>
Follow-up time	52 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Subject has had stable moderate to severe plaque psoriasis for at least 6 months</li> <li>•Subject must be considered, in the opinion of the investigator, to be a suitable candidate for treatment with a biologic per regional labeling</li> <li>•Subject has involved body surface area (BSA) <math>\geq</math> 10%, PASI <math>\geq</math> 12, and sPGA <math>\geq</math> 3 at screening and at baseline</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Subject diagnosed with erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, guttate psoriasis, medication-induced psoriasis, or other skin conditions at (eg, eczema) that would interfere with study evaluations</li> <li>•Subject has known history of Crohn's disease</li> <li>•Subject has any other significant concurrent medical condition or laboratory abnormalities, as defined in the study protocol</li> <li>•Subject has stopped using certain psoriasis therapies as defined in the study protocol</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject has previously used any anti-IL-17 biologic therapy</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodalumab 210 mg subcutaneous injection every 2 weeks</li> <li>• Brodalumab 140 mg subcutaneous injection every 2 weeks*</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>*Brodalumab 140 mg is an unlicensed dose and the results of this arm will not be presented. All groups received one additional dose at week one.</p>
Baseline characteristics	Please see section 7.3.4
Primary and secondary endpoints	<p>As per protocol.</p> <p>Brodalumab 210 mg vs. placebo, week 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75</li> <li>• PASI 100</li> <li>• sPGA success (0/1)</li> <li>• sPGA clear (0)</li> <li>• PSI respons (total score <math>\leq</math> 8, and no score <math>&gt;</math> 1)</li> </ul> <p>Brodalumab 210 mg vs. placebo, week 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sPGA success (0/1) in re-randomized subjects</li> </ul>
Method of analysis	Please see section 7.3.4
Subgroup analyses	Please see section 7.3.4



### 7.3.2 Table A2b Study characteristics Amagine 2

Table A2b Main study characteristics

Trial name	AMAGINE-2 trial
NCT number	NCT01708603
Objective	To compare the efficacy and safety of brodalumab with ustekinumab
Publications – title, author, journal, year	Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28.
Study type and design	Phase 3, multi-centre, double-blind, randomized, active comparator- and placebo-controlled with 12-week induction phase, 40-week maintenance phase and open-label extension.  Induction: placebo or brodalumab 140 or 210 mg SC Q2W + week 1 (day 1 to week 10) or ustekinumab 45 or 90 mg SC (day 1 and week 4)  Maintenance: Brodalumab 140 mg SC Q2W, Q4W, or Q8W or brodalumab 210 mg SC Q2W (weeks 12 to 52 or inadequate response) or ustekinumab 45 or 90 mg SC Q12W (weeks 16 to 40 or inadequate response at week 16)
Follow-up time	52 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Subject has had stable moderate to severe plaque psoriasis for at least 6 months</li> <li>•Subject has involved body surface area (BSA) <math>\geq</math> 10%, PASI <math>\geq</math> 12, and sPGA <math>\geq</math> 3 at screening and at baseline</li> </ul> Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Subject diagnosed with erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, guttate psoriasis, medication-induced psoriasis, or other skin conditions at (eg, eczema) that would interfere with study evaluations</li> <li>•Subject has known history of Crohn's disease</li> <li>•Subject has any other significant concurrent medical condition or laboratory abnormalities, as defined in the study protocol</li> <li>•Subject has not stopped using certain psoriasis therapies as defined in the study protocol</li> <li>•Subject has previously used ustekinumab or any anti-IL-17 biologic therapy</li> <li>•Subject is pregnant or breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in the study</li> <li>•Female subject is unwilling to use highly effective methods of birth control unless 2 years post-menopausal or surgically sterile</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodalumab 210 mg subcutaneous injection every 2 weeks</li> <li>• Brodalumab 140 mg subcutaneous injection every 2 weeks*</li> <li>• Placebo</li> <li>• Ustekinumab per SPC</li> </ul> *Brodalumab 140 mg is an unlicensed dose and the results of this arm will not be presented. All groups received one additional dose at week one.
Baseline characteristics	Please see section 7.3.4

Primary and secondary endpoints	<p>As per protocol.</p> <p>Brodalumab 210 mg vs. ustekinumab, week 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75</li> <li>• PASI 100</li> </ul> <p>Brodalumab 210 mg vs. placebo, week 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75</li> <li>• PASI 100</li> <li>• sPGA success (0/1)</li> <li>• sPGA clear (0)</li> <li>• PSI respons (total score <math>\leq</math> 8, and no score <math>&gt;</math> 1)</li> </ul>
Method of analysis	Please see section 7.3.4
Subgroup analyses	Please see section 7.3.4

### 7.3.3 Table A2c Study characteristics Amagine 3

Table A2c Main study characteristics

Trial name	AMAGINE-3 trial
NCT number	NCT01708629
Objective	To compare the efficacy and safety of brodalumab with ustekinumab
Publications – title, author, journal, year	Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28.
Study type and design	Phase 3, multi-centre, double-blind, randomized, active comparator- and placebo-controlled with 12-week induction phase, 40-week maintenance phase and open-label extension.  Induction: placebo or brodalumab 140 or 210 mg SC Q2W + week 1 (day 1 to week 10) or ustekinumab 45 or 90 mg SC (day 1 and week 4)  Maintenance: Brodalumab 140 mg SC Q2W, Q4W, or Q8W or brodalumab 210 mg SC Q2W (weeks 12 to 52 or inadequate response) or ustekinumab 45 or 90 mg SC Q12W (weeks 16 to 40 or inadequate response at week 16)
Follow-up time	52 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject has had stable moderate to severe plaque psoriasis for at least 6 months</li> <li>• Subject has involved body surface area (BSA) <math>\geq</math> 10%, PASI <math>\geq</math> 12, and sPGA <math>\geq</math> 3 at screening and at baseline</li> </ul> Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject diagnosed with erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, guttate psoriasis, medication-induced psoriasis, or other skin conditions at (eg, eczema) that would interfere with study evaluations</li> <li>• Subject has known history of Crohn's disease</li> <li>• Subject has any other significant concurrent medical condition or laboratory abnormalities, as defined in the study protocol</li> <li>• Subject has not stopped using certain psoriasis therapies as defined in the study protocol</li> <li>• Subject has previously used ustekinumab or any anti-IL-17 biologic therapy</li> <li>• Subject is pregnant or breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in the study</li> <li>• Female subject is unwilling to use highly effective methods of birth control unless 2 years post-menopausal or surgically sterile</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodalumab 210 mg subcutaneous injection every 2 weeks</li> <li>• Brodalumab 140 mg subcutaneous injection every 2 weeks*</li> <li>• Placebo</li> <li>• Ustekinumab per SPC</li> </ul> <p>*Brodalumab 140 mg is an unlicensed dose and the results of this arm will not be presented. All groups received one additional dose at week one.</p>
Baseline characteristics	Please see section 7.3.4

Primary and secondary endpoints	<p>As per protocol.</p> <p>Brodalumab 210 mg vs. ustekinumab, week 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75</li> <li>• PASI 100</li> </ul> <p>Brodalumab 210 mg vs. placebo, week 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75</li> <li>• PASI 100</li> <li>• sPGA success (0/1)</li> <li>• sPGA clear (0)</li> <li>• PSI respons (total score <math>\leq</math> 8, and no score <math>&gt;</math> 1)</li> </ul>
Method of analysis	Please see section 7.3.4
Subgroup analyses	Please see section 7.3.4

### 7.3.4 Statistisk metode beskrivelse, endepunkter og demografi

#### **Brodalumab 210 mg evalueringen til behandling af patienter med psoriasis**

Det fulde datasæt (FAS) blev brugt til de primære analyser, og alle randomiserede patienter blev analyseret i forhold til behandlingsgruppe tildelt ved randomiseringen for effektivitet og patient rapporterede outcomes endepunkter. Studier Amagine 1, 2 og 3 er opdelt i en introduktionsfase (uge 0-12) og en vedligeholdelsesfase (uge 12-52), hvor patienterne blev randomiseret til at fortsætte samme behandling eller påbegynde ny behandling.

Datasættet til analyser af bivirkninger i de første 52 uger af studiet består af alle patienterne, som modtog mindst en dosis af test produktet.

#### **Håndtering af manglende værdier**

Manglende data for binære endepunkter (f.eks. Ja / Nej) er behandlet ved brugen af non-responder imputering (NRI), dvs. en metode hvor en missing værdi bliver behandlet som en non-responder (f.eks. Nej). For sammenligningen mellem Brodalumab 210 mg og Ustekinumab effekt data er patienter som overgår til "rescue" behandling imputeret som non-responder.

#### **Statistiske metoder anvendt**

Egenskaberne for studiepopulationerne for Amagine 1, 2 og 3 og på tværs af Amagine 2+3 beskrives ved hjælp af deskriptiv statistik, dvs. middelværdi og standard deviation (SD) for kontinuerte informationer og procentfordeling (%) for kategoriske.

Til analyse af de binære effekt mål og PROs mellem behandlingsarmene anvendes proportionerne (%) af patienter, som opnåede

- sPGA succes (0/1) og sPGA clear (0)
- PASI-75, PASI-90 og PASI-100, og
- Respons i forhold til 'Psoriasis Symptom Inventory' (PSI): Total score  $\leq 8$ , og ingen emne score  $> 1$
- Dermatology Life Quality Index (DLQI) 0/1 (betyder, at patienten ikke oplever påvirkning af livskvaliteten (Hongbo et al., 2005))
- Alvorlige uønskede hændelser (SAE)
- Behandlingsophør på grund af uønsket hændelse uge 0-52

Mellem behandlingsarme beregnes absolut forskel i proportion og odds ratio – begge inklusiv 95% konfidensinterval og p-værdi - som anbefalet i "Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi Version 1.1".

Absolut forskels p-værdi blev beregnet med en Wald test, og Odds Ratios p-værdi med en Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, der justerede for baseline total kropsvægt ( $\leq 100$  kg,  $> 100$  kg), tidligere biologisk behandling (ja, nej) og geografisk region

### **Analyse af endepunkter per studie (AMAGINE 1, 2 og 3)**

For Amagine 1, 2 and 3 er medtaget de per protokol primære og sekundære endepunkter uge 12 som sammenligner brodalumab 210 mg vs. placebo:

- PASI 75 (Primært endepunkt)
- sPGA succes (0/1) (Primært endepunkt)
- PASI 100
- sPGA clear (0)
- PSI respons (total score  $\leq$  8, og ingen emne score  $>$  1)

Yderligere for Amagine 2 og 3 ligeledes per protokol uge 12 sammenlignes brodalumab 210 mg vs. ustekinumab for:

- PASI 100
- PASI 75

Endeligt for Amagine 1 per protokol ved uge 52 sammenligning mellem brodalumab 210 mg vs. placebo:

- sPGA succes (0/1) i re-randomiserede subjekter

### **Analyse af endepunkter relateret til det kliniske spørgsmål i punkt 5.1:**

Data kommer fra studierne Amagine 2 og 3, hvor der til besvarelsen af endepunkterne defineret af fagudvalget er taget udgangspunkt i de patienter der har været i konstant dosering fra uge 0-52 med henholdsvis brodalumab 210 mg SC hver 2. uge og ustekinumab per SPC (altså enten både brodalumab 210 mg SC hver 2. uge i introduktionsfasen (Uge 0-12) og vedligeholdelsesfasen (Uge 12-52) eller ustekinumab per SPC i både introduktionsfasen (Uge 0-12) og vedligeholdelsesfasen (Uge 12-52)). De to grupper er sammenlignet ved uge 52 for følgende endepunkter med henvisning til "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling" / 17NOV2017 / Dok nr: 10260:

- PASI 75
- PASI 90
- DLQI 0/1
- Alvorlige uønskede hændelser (SAE)
- Behandlingsophør på grund af uønsket hændelse uge 0-52

### **Demografi**

Tabellerne viser demografi ved baseline for henholdsvis Amagine 1, 2 og 3 samt subpopulationen af patienter som i Amagine 2 og 3 blev randomiseret til enten brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0-52 eller ustekinumab uge 0-52.

Tabel A2d Demografi AMAGINE-1, -2 & -3: Alle patienter ved baseline

	AMAGINE-1 (n=661)	AMAGINE-2 (n=1831)	AMAGINE-3 (n=1881)
Mænd – n (%)	484 (73.2%)	1258 (68.7%)	1288 (68.5%)
Alder [år] – middelværdi (±SD)	46.3 (±12.9)	44.6 (±12.8)	44.8 (±13.0)
Vægt [kg] – middelværdi (±SD)	90.8 (±21.7)	91.5 (±22.9)	89.5 (±22.0)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]– middelværdi (±SD)	30.6 (±7.1)	30.6 (±7.2)	30.1 (±6.9)
Sygdommens varighed [år] – middelværdi (±SD)	20.2 (±12.6)	18.6 (±12.2)	17.7 (±11.9)
Psoriasis gigt – n (%)	181 (27.4%)	340 (18.6%)	384 (20.4%)
Tidligere svigt ved biologisk behandling før eller på dag 1 – n (%)	122 (18.5%)	242 (13.2%)	178 (9.5%)
BSA [%] – middelværdi (±SD)	26.5 (±16.5)	26.9 (±17,3)	28.3 (±17.8)
PASI – middelværdi (±SD)	19.7 (±7.3)	20.3 (±8.2)	20.2 (±8.4)
DLQI – middelværdi (±SD)	14.1 (±7.2)	14.7 (±7.0)	14.5 (±7.2)
sPGA – middelværdi (±SD)	3.5 (±0.6)	3.5 (±0.6)	3.4 (±0.6)

Tabel A2e Demografi AMAGINE-2 & -3:Baseline brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0-52 og ustekinumab uge 0-52.

	Brodalumab 210 mg Q2W (n=339)	Ustekinumab (n=590)
Mænd – n (%)	230 (67.8%)	404 (68.5%)
Alder [år] – middelværdi (±SD)	44.5 (±13.4)	45.1 (±13.0)
Vægt [kg] – middelværdi (±SD)	90.4 (±24.2)	91.0 (±22.9)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]– middelværdi (±SD)	30.2 (±7.5)	30.6 (±7.0)
Sygdommens varighed [år] – middelværdi (±SD)	17.3 (±11.7)	18.6 (±12.2)
Psoriasis gigt – n (%)	79 (23.3%)	110 (18.6%)
Tidligere svigt ved biologisk behandling før eller på dag 1 – n (%)	46 (13.6%)	60 (10.2%)
BSA [%] – middelværdi (±SD)	27.0 (±16.2)	27.6 (±18.6)
PASI – middelværdi (±SD)	20.4 (±7.9)	20.0 (±8.4)
DLQI – middelværdi (±SD)	14.8 (±7.3)	14.9 (±7.3)
sPGA – middelværdi (±SD)	3.5 (±0.6)	3.5 (±0.6)

## 7.4 Results per study

### 7.4.1 Table A3a Results of study Amagine 1

<b>NCT number: NCT01708590</b>				<b>Absolut forskel i effekt</b>			<b>Relative forskel i effekt</b>		
<b>Endepunkter</b>	<b>Studie arm</b>	<b>N</b>	<b>Respondenter, n (% (95% KI))</b>	<b>Absolut forskel, %</b>	<b>95% KI</b>	<b>P-værdi</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% KI</b>	<b>P-værdi</b>
PASI 75 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	222	185 (83.3% (78.4, 88.2))	80.61	(75.25, 85.96)	<.0001	178.33	(73.62, 432.00)	<.0001
	Placebo	220	6 (2.7% (0.6, 4.9))						
sPGA (0/1) Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	222	168 (75.7% (70.0, 81.3))	74.31	(68.46, 80.16)	<.0001	225.04	(69.16, 732.29)	<.0001
	Placebo	220	3 (1.4% (0.0, 2.9))						
PASI 100 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	222	93 (41.9% (35.4, 48.4))	41.44	(34.89, 47.99)	<.0001	157.88	(21.75, 1146.31)	<.0001
	Placebo	220	1 (0.5% (0.5, 1.3))						
sPGA 0 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	222	93 (41.9% (35.4, 48.4))	41.44	(34.89, 47.99)	<.0001	157.88	(21.75, 1146.31)	<.0001
	Placebo	220	1 (0.5% (0.0, 1.3))						
PSI responder Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	222	135 (60.8% (54.4, 67.2))	56.72	(49.79, 63.65)	<.0001	36.38	(17.72, 74.70)	<.0001
	Placebo	220	9 (4.1% (1.5, 6.7))						

<b>Endepunkt</b>	<b>Studiearm</b>	<b>N</b>	<b>Respondenter, n (% (95% KI))</b>	<b>P-værdi</b>
sPGA (0/1) ved uge 52 (re-randomiserede patienter)	Brodalumab	83	70 (84.3% (74.7, 91.4))	<.001
	Placebo	84	0 (0.0% (0.0, 4.3))	



7.4.2 Table A3b Results of study Amagine 2

NCT number: NCT01708603				Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
Endepunkter baseret på sammenligning mod Ustekinumab	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi	Odds ratio	95% KI	P-værdi
PASI 100 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	272 (44.4% (40.5, 48.4))	22.78	(16.68, 28.88)	<.0001	2.89	(2.11, 3.97)	<.0001
	Ustekinumab	300	65 (21.7% (17.0, 26.3))						
PASI 75 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	528 (86.3% (83.5, 89.0))	16.27	(10.42, 22.13)	<.0001	2.69	(1.92, 3.78)	<.0001
	Ustekinumab	300	210 (70% (64.8, 75.2))						
<b>Endepunkter baseret på sammenligning mod placebo</b>									
PASI 75 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	528 (86.3% (83.5, 89.0))	78.18	(74.10, 82.27)	<.0001	71.41	(44.66, 114.2)	<.0001
	Placebo	309	25 (8.1% (5.1, 11.1))						
sPGA 0/1 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	481 (78.6% (75.3, 81.8))	74.71	(70.81, 78.61)	<.0001	90.88	(49.45, 167.01)	<.0001
	Placebo	309	12 (3.9% (1.7, 6.0))						
PASI 100 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	272 (44.4% (40.5, 48.4))	43.80	(39.76, 47.83)	<.0001	122.80	(30.30, 497.7)	<.0001
	Placebo	309	2 (0.6% (0.0, 1.5))						
sPGA 0 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	274 (44.8% (40.8, 48.7))	44.12	(40.08, 48.16)	<.0001	124.44	(30.70, 504.36)	<.0001
	Placebo	309	2 (0.6% (0.0, 1.5))						
PSI responder Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	612	414 (67.6% (63.9, 71.4))	60.85	(56.20, 65.50)	<.0001	28.68	(17.85, 46.08)	<.0001
	Placebo	309	21 (6.8% (4.0, 9.6))						

7.4.3 Table A3c Results of study Amagine 3

NCT number: NCT01708629				Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
Endepunkt baseret på sammenligning mod Ustekinumab	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi	Odds ratio	95% KI	P-værdi
PASI 100 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	229 (36.7% (32.9, 40.5))	18.17	(12.44, 23.90)	<.0001	2.55	(1.84, 3.54)	<.0001
	Ustekinumab	313	58 (18.5% (14.2, 22.8))						
PASI 75 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	531 (85.1% (82.3, 87.9))	15.77	(9.94, 21.59)	<.0001	2.53	(1.82, 3.50)	<.0001
	Ustekinumab	313	217 (69.3% (64.2, 74.4))						
<b>Endepunkter baseret på sammenligning mod placebo</b>									
PASI 75 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	531 (85.1% (82.3, 87.9))	79.06	(75.23, 82.90)	<.0001	88.95	(53.23, 148.65)	<.0001
	Placebo	315	19 (6.0% (3.4, 8.7))						
sPGA 0/1 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	497 (79.6% (76.5, 82.8))	75.52	(71.67, 79.37)	<.0001	90.91	(50.48, 163.74)	<.0001
	Placebo	315	13 (4.1% (1.9, 6.3))						
PASI 100 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	229 (36.7% (32.9, 40.5))	36.38	(32.55, 40.21)	<.0001	182.04	(25.39, 1305.12)	<.0001
	Placebo	315	1 (0.3% (0.0, 0.9))						
sPGA 0 Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	229 (36.7% (32.9, 40.5))	36.38	(32.55, 40.21)	<.0001	182.04	(25.39, 1305.12)	<.0001
	Placebo	315	1 (0.3% (0.0, 0.9))						
PSI responder Uge 12	Brodalumab 210 mg Q2W	624	382 (61.2% (57.4, 65.0))	54.87	(50.19, 59.54)	<.0001	23.28	(14.40, 37.65)	<.0001
	Placebo	315	20 (6.3% (3.7, 9.0))						

## 7.5 Results per PICO

### 7.5.1 Table A4 Results referring to clinical question 5.1

#### Resultater Pooled Amagine 2 og 3. Brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0-52 vs Ustekinumab uge 0-52.

Endepunkter	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
				Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi	Odds ratio	95% KI	P-værdi
PASI 75 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	222 (65.5%, (60.4, 70.5))	17.35	(10.88, 23.82)	<.0001	2.04	(1.55, 2.69)	<.0001
	Ustekinumab	590	284 (48.1% (44.1, 52.2))						
PASI 90 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	214 (63.1% (58.0, 68.3))	20.41	(13.91,26.92)	<.0001	2.30	(1.75, 3.02)	<.0001
	Ustekinumab	590	252 (42.7% (38.7, 46.7))						
DLQI 0/1 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	186 (54.9% (49.6, 60.2))	15.21	(8.60, 21.81)	<.0001	1.85	(1.41, 2.42)	<.0001
	Ustekinumab	590	234 (39.7% (35.7, 43.6))						
Alvorlige uønskede hændelser (SAE) Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	21 (6.2% (3.6, 8.8))	1.45	(-1.64, 4.54)	0.3576	1.33	(0.74, 2.37)	0.2913
	Ustekinumab	590	28 (4.7% (3.0, 6.5))						
Behandlingsophør på grund af uønsket hændelse Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	10 (2.9% (1.1, 4.8))	1.25	(-0.01, 0.03)	0.2371	1.76	(0.73, 4.28)	0.2147
	Ustekinumab	590	10 (1.7% (0.7, 2.7))						

**Tabel A4 Resultater vedrørende pkt. 5.1 fortsat**

**Resultater Amagine 2. Brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0-52 vs Ustekinumab uge 0-52.**

Endepunkter	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
				Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi	Odds ratio	95% KI	P-værdi
PASI 75 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	168	111 (66.1% (58.9, 73.2))	17.63	(8.44, 26.82)	0.0002	2.07	(1.40, 3.07)	0.0003
	Ustekinumab	289	140 (48.4% (42.7, 54.2))						
PASI 90 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	168	108 (64.3% (57.0, 71.5))	21.38	(12.16, 30.60)	<.0001	2.40	(1.62, 3.55)	<.0001
	Ustekinumab	289	124 (42.9% (37.2, 48.6))						
DLQI 0/1 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	168	93 (55.4% (47.8, 62.9))	15.22	(5.81, 24.62)	0.0015	1.85	(1.26, 2.72)	0.002
	Ustekinumab	289	116 (40.1% (34.5, 45.8))						
Alvorlige uønskede hændelser (SAE) Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	168	9 (5.4% (2.0, 8.8))	-1.56	(-6.10, 2.93)	0.4949	0.76	(0.34, 1.71)	0.628
	Ustekinumab	289	20 (6.9% (4.0, 9.8))						
Behandlingsophør på grund af uønsket hændelse Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	168	7 (4.2% (1.1, 7.2))	1.40	(-2.17, 4.96)	0.4420	1.53	(0.54, 4.29)	0.4069
	Ustekinumab	289	8 (2.8% (0.9, 4.7))						


**Tabel A4 Resultater vedrørende pkt. 5.1 fortsat**

**Resultater Amagine 3. Brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0-52 vs Ustekinumab uge 0-52.**

Endepunkter	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
				Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi	Odds ratio	95% KI	P-værdi
PASI 75 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	171	111 (64.9% (57.8, 72.1))	17.07	(7.96, 26.18)	0.0002	2.02	(1.37, 2.97)	0.0002
	Ustekinumab	301	144 (47.8% (42.2, 53.5))						
PASI 90 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	171	106 (62.0% (54.7, 69.3))	19.46	(10.29, 28.64)	<.0001	2.20	(1.50, 3.24)	<.0001
	Ustekinumab	301	128 (42.5% (36.9, 48.1))						
DLQI 0/1 Uge 52	Brodalumab 210 mg Q2W	171	93 (54.4% (46.9, 61.9))	15.18	(5.90, 24.46)	0.0013	1.85	(1.27, 2.70)	0.0011
	Ustekinumab	301	118 (39.2% (33.7, 44.7))						
Alvorlige uønskede hændelser (SAE) Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	171	12 (7.0% (3.2, 10.8))	4.36	(0.12, 8.60)	0.0438	2.76	(1.11, 6.90)	0.0292
	Ustekinumab	301	8 (2.7% (0.8, 4.5))						
Behandlingsophør på grund af uønsket hændelse Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	171	3 (1.8% (0.0, 3.7))	1.09	(-1.08, 3.26)	0.3252	2.67	(0.44, 16.14)	0.2996
	Ustekinumab	301	2 (0.7% (0.0, 1.6))						

## 7.6 Poster fra Gene to Clinic 2017 i London.

Hvis kopi af poster ønskes kan kopi fremskaffes ved at sende e-mail til Dennis Trangbæk [dstse@leo-pharma.com](mailto:dstse@leo-pharma.com)



### Gene expression changes induced by individual IL-17 family cytokines signaling through IL-17RA

D.A. Ewald, P. Lovato, T. Skak-Nielsen and H. Norgaard  
LEO Pharma, Ballerup, Denmark

---

#### ABSTRACT

- The IL-25/IL-17 immune axis is of central importance in psoriasis.
- However, the importance of IL-17 family cytokines in psoriasis other than IL-17A has not been fully elucidated.
- Among the IL-17 family cytokines, IL-17A, IL-17F, and IL-17C are highly overexpressed in psoriatic skin lesions [1-5].
- IL-17A, IL-17AF, IL-17F, IL-17C and IL-17E signal through IL-17 receptor A (IL-17RA) and another receptor subunit to trigger release of pro-inflammatory mediators.
- Brodumab, a fully human monoclonal antibody for the treatment of psoriasis to severe psoriasis, binds to IL-17RA and blocks signaling through the receptor.
- Three large randomized controlled clinical trials have established the efficacy and safety profile of brodalumab in psoriasis, with rapid and sustained high levels of skin clearance and a safety profile comparable to ustekinumab and placebo [6-8].
- In this study, we investigated the global transcriptional profile induced by the individual IL-17 cytokine family members signaling through IL-17RA.

#### MATERIALS AND METHODS

**Ex vivo culture of human skin biopsies**

- 4 mm full-thickness punch biopsies were cultured in supplemented EpiLife medium and incubated for 24 hours with IL-17A (50, 200 ng/ml), IL-17F (200 ng/ml), IL-17C (500 ng/ml), or IL-17E (500 ng/ml).
- Microarray expression analysis was performed on the samples (n=2) and findings were confirmed by qRT-PCR analysis (n=4) on selected genes.
- In a functional study, 3 mm full-thickness punch biopsies were cultured in the presence of IL-17A (10 ng/ml), IL-17F (50 ng/ml) or IL-17C (50 ng/ml) (n=2). Brodalumab (anti-IL-17RA antibody) was added 24 hours prior to cytokine stimulation to 5-fold dilution from 1000 µg/ml to 40 µg/ml. After 24 hours of cytokine stimulation, RNA was extracted and gene expression of DEFB4A and reference genes were analyzed by qRT-PCR.

**Expression & Bioinformatic Analyses**

- Microarray expression analysis was done using the Affymetrix Human Genechip 2.0 ST Array.
- Ranked list comparison was carried out between the skin region transcriptionomes versus the meta-analysis defined (MADS) psoriasis transcriptionome [9], based on the first 3000 up/down-regulated genes/genes, and 300 random samples.
- Gene set enrichment analysis (GSEA) [10] was carried out on previously published gene sets [7].

**Keratinocyte culture**

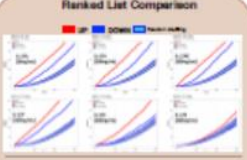
- Human primary keratinocyte cultures were stimulated with IL-17A (10 ng/ml), IL-17F (50 ng/ml) or IL-17C (50 ng/ml), in combination with TNF-α (10 ng/ml) or alone as controls (n=4). Brodalumab (anti-IL-17RA antibody) was added 24 hr prior to cytokine stimulation to 5-fold dilution from 500 µg/ml to 6.4 ng/ml. After 48 hours, RNA was extracted and gene expression of DEFB4A and reference genes were analyzed by qRT-PCR.

#### CONCLUSION

- The results presented indicate that IL-17A, F, and C, and to a somewhat lesser extent IL-17C, all can induce gene expression changes similar to those observed in psoriasis skin lesions, suggesting redundancy in the IL-17 pathway in psoriasis.
- Furthermore, the functional activity induced by IL-17A, F and C was effectively downregulated by treatment with brodalumab, a monoclonal antibody specifically targeting IL-17RA.
- This suggests that combined inhibition of IL-17 family cytokines, e.g. by targeting IL-17RA, could be a favoured mechanism for normalization of the psoriasis gene expression signature.

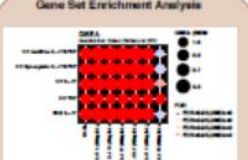
#### RESULTS

##### Ranked List Comparison



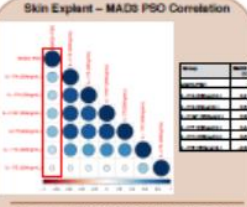
Ranked list comparison of the meta-analysis defined psoriasis (MADS) PSO transcriptionome versus each of the skin region transcriptionomes, reveals high overlap between psoriasis and IL-17A, F and C, and to a lesser extent IL-17C and psoriasis, but almost none for IL-17E.

##### Gene Set Enrichment Analysis



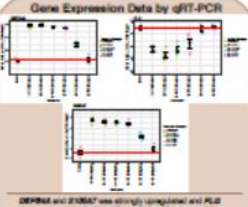
Gene set enrichment analysis of disease-relevant pathways highlights the functional overlap between IL-17A/IL-17C & Brodalumab transcriptionomes.

##### Skin Explant – MADS PSO Correlation



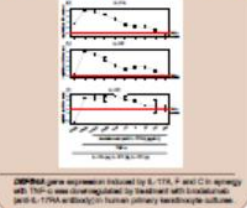
Correlation of MADS PSO (DEFB4A log2FC) to IL-17 treated skin explants.

##### Gene Expression Data by qRT-PCR



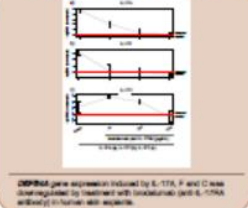
DEFB4A and IL17RA were strongly upregulated and IL17C down-regulated by IL-17A, F and C. IL-17C also showed the upregulation of IL17RA and IL17RA but to a lesser extent. IL-17E showed no effect on these genes.

##### Functional Studies in Keratinocyte Cultures



DEFB4A gene expression induced by IL-17A, F and C in synergy with TNF-α was downregulated by treatment with brodalumab (anti-IL-17RA antibody) in human primary keratinocyte cultures.


##### Functional Studies in Skin Explants




DEFB4A gene expression induced by IL-17A, F and C was downregulated by treatment with brodalumab (anti-IL-17RA antibody) in human skin explants.

#### REFERENCES

- Johnson et al. (2010). Characterization of the Interleukin-17 pathway and response in human psoriasis skin. *Br J Dermatol* 163, 214-24.
- Johnson et al. (2012). Interleukin overexpression of IL-17C promotes psoriasis skin inflammation. *J Invest Dermatol* 122, 250-2.
- Johnson et al. (2013). Phase II Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Brodalumab in Psoriasis. *J Clin Invest* 123(11), 3743-52.
- Johnson et al. (2015). A psoriasis disease model, generated using skin-specific models, identifies the psoriasis transcriptome and enables in vitro skin biopsies. *Br J Dermatol* 173(2), 279-87.
- Barak-Orgler et al. (2013). Gene expression defined (GSD) transcriptionomes of psoriasis within the 'core' pathogenesis of disease. *PLoS One* 8(2), 1-10.
- Sussner et al. (2015). Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Nat Protoc* 10(9), 1033-51.
- Subramanian & Kundu et al. (2015). Suppression of psoriasis inflammatory pathways by TLR ligands T, A, and D suggests a role of IL-23-induced skin inflammation. *PLoS One* 10(1), 1-12.



Contact info: Hanne Norgaard, MSc Research, LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Denmark  
E-mail: [hanna.norgaard@leo-pharma.com](mailto:hanna.norgaard@leo-pharma.com)



Page 30 of 30

Application form version 2.0

Amendment to  
Application for the assessment of clinically  
added value of brodalumab for the treatment of  
moderate to severe plaque psoriasis in adult  
patients who are candidates for systemic  
therapy.

Udarbejdet af LEO Pharma 14. december 2017.

## Behandlingsophør

Group	N (%)
Brodalumab 210 mg Q2W (week 0-12 and week 12-52)	339
Subjects who completed phase (Week 12-52)	236 (69.6%)
Subjects who entered rescue phase (Starting at week 16) From week 16-52. Rescue was Bro 210 mg	91 (26.8%)
Subjects who discontinued during phase (did not go into rescue phase) (week 12-52)	12 (3.5%)

Group	N (%)
Ustekinumab (week 0-12 and week 12-52)	590
Subjects who completed phase (Week 12-52)	300 (50.8%)
Subjects who entered rescue phase (Starting at week 16)	273 (46.3%)
- Entered at week 16 (Ust → Bro 210 mg)	- 124 (21.0%)
- Entered after week 16 (Rescue was Ust)	- 149 (25.3%)
Subjects who discontinued during phase (did not go into rescue phase) (week 12-52)	14 (2.4%)

Endepunkter	Studie arm	N	Respondenter, n (% (95% KI))	Absolut forskel i effekt		
				Absolut forskel, %	95% KI	P-værdi
Behandlingsophør Uge 0-52	Brodalumab 210 mg Q2W	339	103 (30.4%)	18.2	-	-
	Ustekinumab	590	287 (48.6%)			

### Behandlingsophør brodalumab:

I alt var det 30.4% af patienterne på brodalumab 210 mg SC hver 2 uge fra uge 0 til uge 52, som overgik til rescue medicinering eller udgik af studiet. Rescue medicineringen var en mulighed fra uge 16 og frem. Resuce var brodalumab 210 mg SC hver 2. uge. Patienterne talte med i effekt- og sikkerhedsanalyserne som brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 0 til uge 52.

### Behandlingsophør ustekinumab:

For ustekinumab var det tilsvarende 48.6%, som overgik til rescue medicinering eller udgik af studiet. Overgang kunne ske fra uge 16, på følgende måde - ved uge 16 overgik patienterne til brodalumab 210 mg SC hver 2. uge. Dette var der 124 patienter som gjorde. Efter uge 16 var rescue ustekinumab. Disse patienter talte ikke med i ustekinumabs effekt- og sikkerhedsanalyse ved uge 52.

Den absolutte forskel mellem brodalumab 210 mg SC hver 2. uge og ustekinumab er 18.4 procentpoint.



Hvis man sammenligner værdierne med Lebwohl supplementary, table S5 og S6, stemmer værdierne ikke overens. Dette skyldes at publikationen er anderledes bygget op i forhold til hvad der er afrapporteret til medicinrådet, hvor man har ønsket at se data i forhold til langtidsbehandling. I dette tilfælde 52 uger. For at imødekomme dette og med udgangspunkt i Amagine 2 og Amagine 3's studiedesign, har man været nødt til at definere nye analysegrupper – disse er opgjort som følgende:

Brodalumab 210 mg SC hver 2 uge: Patienter som har fået brodalumab 210 mg SC hver 2 uge i både induktionsfasen **og** maintancefasen (er altså startet på perioden uge 12-52).

Ustekinumab: Patienter som har fået ustekinuimab både induktionsfasen **og** maintancefasen (er altså startet på perioden uge 12-52).

I tabellerne i Lebwohl supplementary har de værdier med for følgende grupper:

Induktionfase, maintancefase og rescuefase når de opgør hvor som har behandlingsophør. Da vi i dette har rescuefasen som en separat enhed, vil dette altså adskille sig.

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis

Handelsnavn	Kyntheum
Generisk navn	Brodalumab
Firma	Leo Pharma AB
ATC-kode	L04AC12
Virkningsmekanisme	Human interleukin-17 receptor A (IL-17RA) antagonist
Administration/dosis	Subkutan injektion 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge
EMA Indikation	Behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	30. januar 2018 30. januar 2018 14288 1.0

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt på baggrund af den tilgængelige evidens at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

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

#### **Definition af klinisk merværdi:**

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

#### **Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

## Forkortelser

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

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode .....	6
4	Litteratursøgning .....	6
5	Databehandling .....	7
6	Klinisk merværdi .....	7
6.1	Klinisk spørgsmål .....	7
6.1.1	Gennemgang af studier .....	7
6.1.2	Resultater og vurdering .....	9
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	14
7	Andre overvejelser .....	15
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	16
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
10	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	17
11	Referencer .....	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	19
13	Bilag 2: GRADE evidensprofiler.....	20
13.1	Risiko for bias til brug i GRADE evaluering .....	20
13.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab ....	22

## 1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af brodalumab sammenlignet med ustekinumab (ustekinumab er aktuelt ligestillet med adalimumab, secukinumab og ixekizumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger) med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale brodalumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque psoriasis. Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra Leo Pharma AB og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Medicinrådets endelige anbefaling vedr. ibrugtagning af brodalumab.

## 2 Baggrund

### *Moderat til svær plaque psoriasis*

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

### *Anvendelse af brodalumab*

Brodalumab (Kyntheum) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der gives som subkutan injektion (å 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge). Lægemidlet er beregnet til anvendelse under vejledning og supervision af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af psoriasis. Såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv foretage injektionerne efter oplæring i subkutan injektionsteknik. Det aktive stof brodalumab virker ved at binde til IL-17 receptor A. Herved blokeres interaktionen mellem proteinerne IL-17A, 17F, 17A/F, 17C samt 17E og receptoren. Signaleren i keratinocytterne, som forårsager inflammation, forhindres og den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis, begrænses. Brodalumab adskiller sig fra de eksisterende behandlinger, som er

målrettet IL-17A signalering, ved at binde sig til IL-17 receptoren fremfor at binde til IL-17A proteinet. Brodalumab er ikke indiceret til psoriasispatienter med artropati [9].

### 3 Metode

Medicinrådet har den 1. december 2017 modtaget den endelige ansøgning fra Leo Pharma AB.

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

I den endelige ansøgning har ansøger opgivet "behandlingsophør på grund af uønskede hændelser" fremfor "behandlingsophør uanset årsag", som angivet af fagudvalget i protokollen. Medicinrådet har den 13. december 2017 modtaget et addendum med data for de absolutte forskelle i effekt for effektmålet "behandlingsophør uanset årsag". Til besvarelse af fagudvalgets øvrige overvejelse vedr. mulighed for behandlingspause har ansøger anvendt data fra studiet AMAGINE-1, et fase 3-studie, som undersøger seponering og genstart af behandling med brodalumab. Ansøger har i den endelige ansøgning også indsendt et abstract, som ikke er medtaget i vurderingen.

Medicinrådet har desuden konsulteret studieregistreringen på clinicaltrials.gov (NCT01708602 samt NCT01708629) samt data i EPAR'en.

### 4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for brodalumab, hvilket samlet har resulteret i inklusion af 2 publikationer omhandlende tre kliniske hovedstudier:

AMAGINE-1 publiceret i Papp 2016 [10]

AMAGINE-2 og AMAGINE-3, som er to identiske fase-3 studier publicerede i Lebwohl 2015 [11].

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

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

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

## 5 Databehandling

Ansøger har indsendt data fra tre randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede fase 3-studier: AMAGINE-1, 2 og 3. AMAGINE-2 og AMAGINE-3 er identiske randomiserede, dobbeltblindede kontrollerede fase 3-studier med direkte sammenligning til komparator (ustekinumab) frem til uge 52. Disse to studier ligger til grund for kategorisering af merværdi for de i protokollen angivne effektmål for den totale population: voksne ( $\geq 18$  år) med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har psoriasisartropati.

Ansøger har i overensstemmelse med Medicinrådets protokol indsendt data på de ønskede studiearme, som inkluderer patienter i konstant behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge. Ansøger har i deres endelige ansøgning anvendt statistik-pooling<sup>1</sup> af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinrådet har udarbejdet metaanalyser og har også anvendt resultater herfra til vurdering af den kliniske merværdi. Resultaterne afviger dog ikke fra hinanden.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Klinisk spørgsmål

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

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til patienter med moderat til svær plaque psoriasis giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab (**moderat evidenskvalitet**).

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

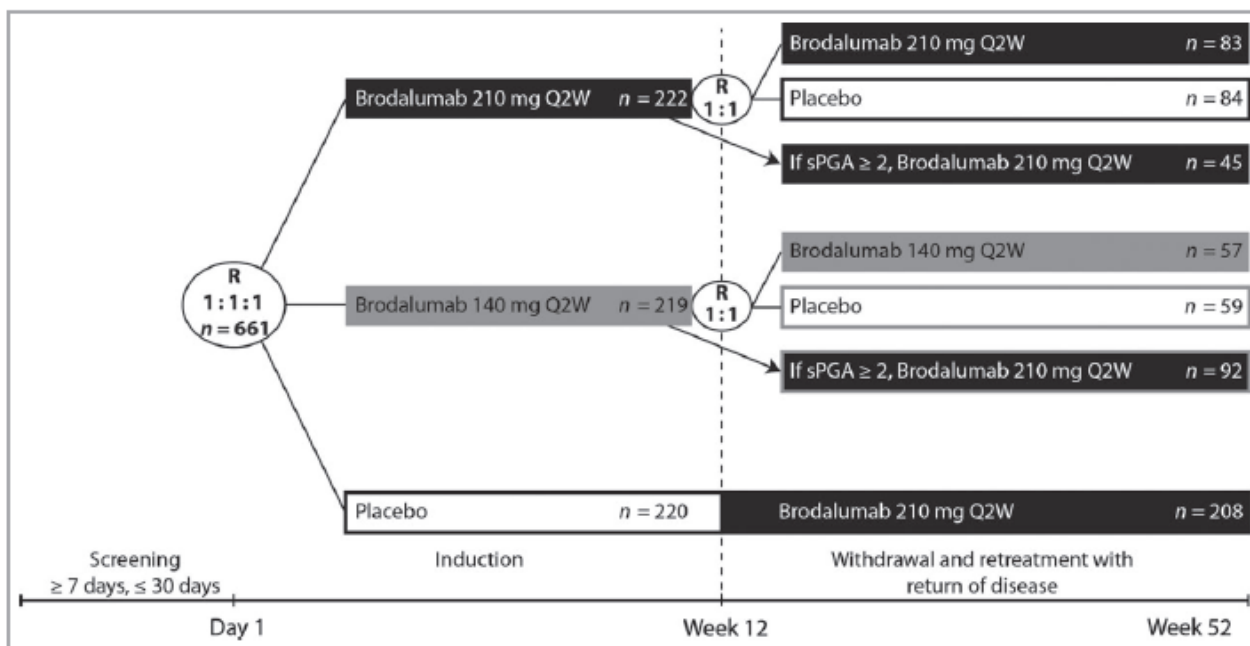
##### **AMAGINE-1**

AMAGINE-1 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret 1:1:1 til henholdsvis brodalumab 210 mg hver 2. uge (222 patienter), brodalumab 140 mg hver 2. uge (219 patienter) og placebo (220 patienter). Patienter i brodalumabbehandling blev efter en induktionsfase på 12 uger stoppet i behandling. Patienter med en static physician's global assessment (sPGA) score på 1 eller 0 ved uge 12 blev herefter re-randomiseret 1:1 til at modtage behandling med brodalumab 210 mg eller placebo. Patienter med en sPGA  $\geq 2$  blev behandlet med 210 mg brodalumab hver 2. uge. Patienter randomiseret til placebo fra start blev ved uge 12 behandlet med brodalumab 210 mg hver 2. uge. Det primære endepunkt i studiet var andel patienter, som opnåede PASI75 [10].

---

<sup>1</sup> Pooling er en metode, der kan bruges til at kombinere data fra relaterede studier. Ved simpel pooling kombineres data uden vægtning, dvs. analysen udføres, som om dataene stammer fra samme studie. Herved tages ikke højde for eventuelle vigtige forskelle i studie- og patientkarakteristika, hvilket kan give ukorrekte resultater. I meta-analyse vægtes data fra studierne først og kombineres derefter. I dette tilfælde er de to studier AMAGINE-2 og -3 dog så identiske, at meta-analysen ikke giver væsentlig anderledes estimater end de af ansøger fremkomne data ved pooling.





Design AMAGINE-1 (Papp 2016 [10], open access artikel, Creative Commons rettigheder)

### AMAGINE-2 og AMAGINE-3 (primære studier til vurdering af klinisk merværdi)

AMAGINE-2 og AMAGINE-3 er identiske randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv komparator-kontrollerede fase 3-studier. Ustekinumab indgik som aktiv komparator. Begge studier inkluderede en induktionsfase på 12 uger og en vedligeholdelsesfase på 40 uger. 1831 patienter i AMAGINE-2 og 1881 i AMAGINE-3-studiet blev inden induktionsfasen randomiseret i en 2:2:1:1 ratio til behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 2. uge, ustekinumab eller placebo. Efter 12 uger blev patienter, som i induktionsfasen blev randomiseret til behandling med brodalumab, re-randomiseret i en 2:2:1:1 ratio til et af 4 vedligeholdelsesregimer: brodalumab 210 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 2. uge, brodalumab 140 mg hver 4. uge eller brodalumab hver 8. uge. Patienter som i induktionsfasen var tildelt behandling med ustekinumab forblev i denne behandling, og patienter i placebo-gruppen skiftede til behandling med brodalumab 210 mg hver 2. uge efter 12 uger. Et af de primære endepunkter i studiet var andelen af patienter, som opnåede PASI75 eller derover efter 12 uger [11].

Grundet copyright rettigheder henvises til illustration af studiedesign for AMAGINE-2 og AMAGINE-3 i Supplementary Appendix til Lebwohl 2015 [11] (figur S1 Study design, side 6).

### Population

#### AMAGINE-1

Patienter inkluderet i AMAGINE-1 var voksne  $\geq 18$  år med stabil moderat til svær plaque psoriasis de seneste 6 måneder, og som af studie-investigatør blev vurderet egnede kandidater til biologisk behandling. Patienterne havde ved baseline en body surface area, BSA  $\geq 10$  %, en sPGA score  $\geq 3$ , og et PASI  $\geq 12$ . Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer (erythrodermisk psoriasis, pustuløs psoriasis, guttat psoriasis), lægemiddelinduceret psoriasis samt andre hudlidelser herunder eksem; kendt Crohns sygdom; en række konkurrerende lidelser / sygdomme herunder infektioner og ukontrollerede systemiske

tilstande; en række abnormiteter i laboratorietest; tidligere behandling med anden anti-IL 17 biologisk behandling; tidligere ophør med psoriasisbehandling. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studiet, kan ses i nedenstående tabel. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [10].

### AMAGINE-2 og AMAGINE-3 (primære studier til vurdering af klinisk merværdi)

Inklusions- og eksklusionskriterier var ens for AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Patienter inkluderet i begge studier var voksne  $\geq 18$  år med stabil moderat til svær plaque psoriasis de seneste 6 måneder, og som af studie-investigator blev vurderet egnede kandidater til biologisk behandling. Patienterne havde ved screening samt ved baseline en body surface area, BSA  $\geq 10$  %, en sPGA score  $\geq 3$  og et PASI  $\geq 12$ . Eksklusionskriterier indbefattede: andre psoriasisformer (erythrodermisk psoriasis, pustuløs psoriasis, guttat psoriasis), lægemiddelinduceret psoriasis samt andre hudlidelser herunder eksem; kendt Crohns sygdom; en række konkurrerende lidelser / sygdomme herunder infektioner og ukontrollerede systemiske tilstande; en række abnormiteter i laboratorietest; tidligere behandling med ustekinumab eller anden anti-IL 17 biologisk behandling; graviditet og amning herunder planer om graviditet under studieforløb; ikke-efterlevelse af kriterier for brug af kontraception for fertile kvinder. Baseline-karakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i tabellen nedenfor. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske gruppe af patienter med psoriasis [11].

**Tabel over baseline-patientkarakteristika**

Patientkarakteristika ved baseline	AMAGINE-1 (n=661)	AMAGINE-2* (n=1831)	AMAGINE-3* (n=1881)
Antal patienter i behandlingsarm / komparatorarm	-	612/300	624/313
Alder, år (middelværdi $\pm$ SD)	46,3 ( $\pm$ 12,9)	44,6 ( $\pm$ 12,8)	44,8 ( $\pm$ 13,0)
Køn, antal mænd (andel mænd)	484 (73,2 %)	1258 (68,7 %)	1288 (68,5 %)
Vægt, kg (middelværdi $\pm$ SD)	90,8 ( $\pm$ 21,7)	91,5 ( $\pm$ 22,9)	89,5 ( $\pm$ 22,0)
Sygdomsvarighed, år (middelværdi $\pm$ SD)	20,2 ( $\pm$ 12,6)	18,6 ( $\pm$ 12,2)	17,7 ( $\pm$ 11,9)
BSA, %-involvering af kroppen (middelværdi $\pm$ SD)	26,5 ( $\pm$ 16,5)	26,9 ( $\pm$ 17,3)	28,3 ( $\pm$ 17,8)
PASI score (middelværdi $\pm$ SD)	19,7 ( $\pm$ 7,3)	20,3 ( $\pm$ 8,2)	20,2 ( $\pm$ 8,4)
DLQI score (middelværdi $\pm$ SD)	14,1 ( $\pm$ 7,2)	14,7 ( $\pm$ 7,0)	14,5 ( $\pm$ 7,2)
Andel patienter med psoriasisartrit	27,4 %	18,6 %	20,4 %
Andel i tidl. systemisk behandling eller fototerapi	-	76 %	68 %
Andel i tidl. biologisk behandling	46 %	29 %	25 %
Andel med tidl. svigt biologisk behandling før eller på dag 1	18,5 %	13,2 %	9,5 %

\* Vurderingen af den kliniske merværdi per effektmål beror alene på AMAGINE-2 og AMAGINE-3 studierne, for behandlingsarm med konstant brodalumab dosis på 210 mg sammenlignet med behandlingsarm med ustekinumab, i henhold til det kliniske spørgsmål i protokollen.

### 6.1.2 Resultater og vurdering

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

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

### PASI75 (kritisk)

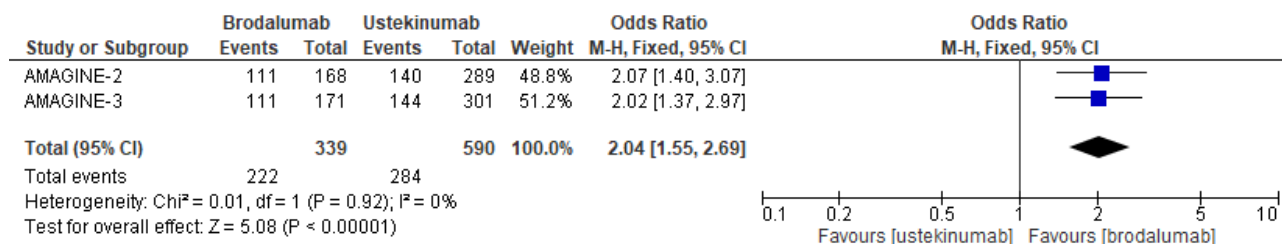
Andelen af patienter, som opnåede PASI75, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI75**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinerådets vurdering	
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons	17,35 (10,88;23,82)	
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	2,04 (1,55;2,69)*
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

\* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinerådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har poollet (jf. beskrivelse i fodnote, afsnit 5) data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne samt angivet data for de individuelle studier. Medicinerådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

Andelen af patienter, som opnåede PASI75, var 65,5 % og 48,1 % for hhv. brodalumab og ustekinumab. Der var dermed 17,35 procentpoint flere patienter i brodalumabbehandling, som opnåede PASI75-respons i løbet af 52 uger. Konfidensintervallet for den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af dette effektmål. Resultaterne af metaanalysen viser en relativ forskel, beregnet som odds ratio (OR), på 2,04 (1,55;2,69) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at brodalumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI75 sammenlignet med ustekinumab.

### PASI90 (vigtig)

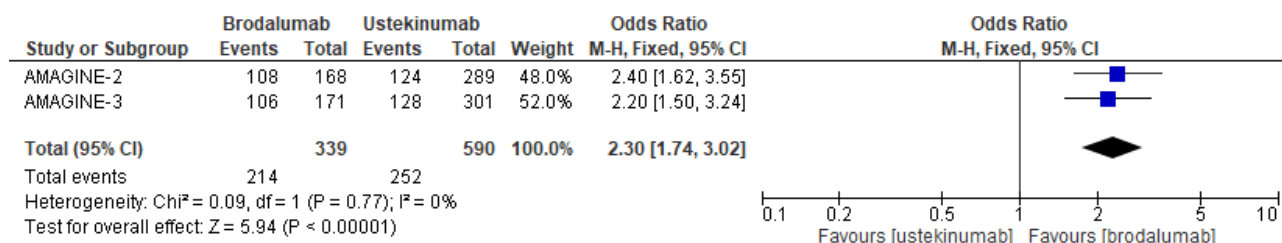
Andelen af patienter, som opnåede PASI90, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet PASI90**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint forskel i respons		20,41 (13,91;26,92)
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konfidensgrænse >1,33 og risiko ≥ 5 %	2,30 (1,75;3,02)*
	Vigtig merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konfidensgrænse < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

\* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinerådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har angivet poolede samt individuelle data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne. Medicinerådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

Andelen af patienter, som opnåede PASI90, var 63,1 % og 42,7 % for patienter behandlet med hhv. brodalumab og ustekinumab. Der var dermed 20,4 procentpoint flere patienter i brodalumabbehandling, som oplevede PASI90-respons i løbet af 52 uger. Konfidensintervallet for den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel *ikke* er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af effektmålets merværdi. Resultaterne af metaanalysen viser en relativ forskel, beregnet som OR, på 2,30 (1,74;3,02) svarende til en stor merværdi ud fra de forhåndsdefinerede væsentlighedskriterier. Sammenlagt vurderer fagudvalget på denne baggrund, at brodalumab har en **vigtig klinisk merværdi** for PASI90 sammenlignet med ustekinumab.

#### Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

Data på livskvalitet målt ved Dermatology Life Quality Index (DLQI) for 52 uger er upublicerede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne. Resultater fra AMAGINE-2 viser, at 55,4 % i brodalumabbehandling og 40,1 % i ustekinumabbehandling opnåede en DLQI score på 1 eller 0. Ligeledes viser resultater fra AMAGINE-3 at hhv. 54,4 % og 39,2 % i brodalumab- og ustekinumabbehandling opnåede en DLQI score på 1 eller 0. Data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3 viser sammenlagt, at 54,9 % i brodalumabbehandling og 39,7 % i ustekinumabbehandling opnåede en DLQI på 1 eller 0. Dette giver en absolut forskel på 15,21 procentpoint (8,60;21,81) svarende til den mindste klinisk relevante forskel 15 %. Konfidensintervallet for

den absolutte effekt overlapper imidlertid den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorved det ikke kan udelukkes, at den mindste klinisk relevante forskel *ikke* er opnået. Fagudvalget hæfter sig ved denne usikkerhed og finder den betydelig i vurderingen af effektmålets merværdi. Fagudvalget noterer ydermere, at patienter i ustekinumabbehandling får væsentlig flere injektioner i studiet, end ved almen behandling med ustekinumab (injektion i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge), for at bibeholde blinding i forhold til brodalumab (injektion i uge 0, 1 og herefter hver 2. uge). Fagudvalget noterer også, at patienter behandlet med ustekinumab ofte har sygdomsaktivitet op til injektion med ustekinumab som følge af det længere dosisinterval. Disse faktorer, formoder fagudvalget, påvirker livskvaliteten negativt i ustekinumabgruppen. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at brodalumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab.

#### Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (kritisk)

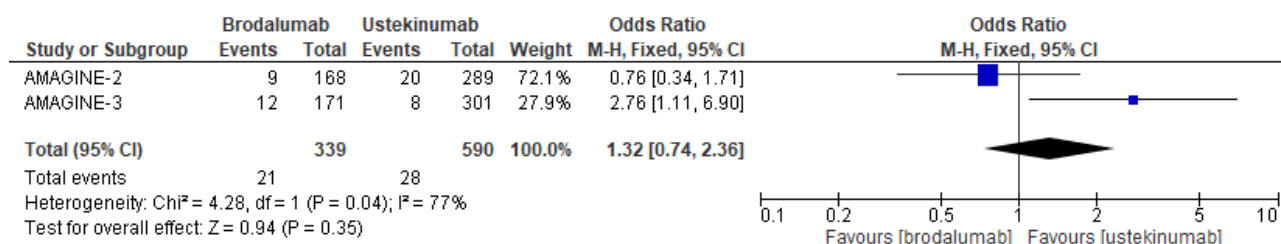
Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, er ekstraheret af ansøger på baggrund af data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne.

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet alvorlige uønskede hændelser**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		1,45 (-1,64;4,54)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1	1,33 (0,74;2,37)*
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

\* Resultater opgjort af ansøger på baggrund af poolede data fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3. Medicinrådet har på baggrund af ekstraherede data fra studierne udarbejdet en metaanalyse. Resultaterne ses i nedenstående graf.



Ansøger har opgjort poolede samt individuelle data for AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne, som ses i ovenstående tabel. Medicinrådet har i vurderingen af klinisk merværdi anvendt de poolede data samt udarbejdet en metaanalyse for de 2 studier.

I alt oplevede 1,45 procentpoint flere patienter i behandling med brodalumab alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter i behandling med ustekinumab. Forskellen overstiger dog ikke fagudvalgets mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint som defineret i protokollen. For

sammenligning af de relative værdier ses en OR (udregnet af Medicinrådet) på 1,32 (0,74;2,36), som ikke er statistisk signifikant.

Fagudvalget konstaterer de uensartede resultater i metaanalysen for de to studier, som peger i hver sin retning med hensyn til risikoen for alvorlige uønskede hændelser: i AMAGINE-2 er risikoen for alvorlige uønskede hændelser lavere ved behandling med brodalumab end ved ustekinumab, mens risikoen for alvorlige uønskede hændelser i AMAGINE-3 er større ved behandling med brodalumab end ustekinumab. Fagudvalget finder dog ikke grund til at tro, at denne inkonsistens skyldes andet end de meget få hændelser i gruppen og derved kan forklares ud fra tilfældig variation.

Af væsentlige alvorlige uønskede hændelser bemærket i det samlede registreringsdatasæt for brodalumab var 0,5 % alvorlige infektioner, 20 tilfælde af major adverse cardiac events (0,6 per 100 person år), 4 (0,11 %) tilfælde af selvmordsadfærd, 3 (0,08 %) tilfælde af selvmordstanker og 2 (0,06 %) tilfælde af selvmord [12]. For patienter behandlet med ustekinumab sås 0,3 % alvorlige infektioner, 2 tilfælde af major adverse cardiac events (0,4 per 100 person år), 1 (0,20 %) tilfælde af selvmordsadfærd, 1 (0,20 %) tilfælde af selvmordstanker og 0 (0,0 %) tilfælde af selvmord [13]. Fagudvalget finder ikke grund til særlig bekymring eller overvejelser på baggrund af disse registreringer.

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

#### *Behandlingsophør (vigtig)*

Fagudvalget ønskede at vurdere behandlingsophør uanset årsag som indikator for behandlingskvalitet og tolerance ved langtidsbehandling. I den endelige ansøgning har ansøger indsendt data for behandlingsophør grundet alvorlige uønskede hændelser. Da dette ikke var fagudvalgets præspecificerede effektmål, har ansøger indsendt supplerende materiale for behandlingsophør uanset årsag.

Ansøger har, i tråd med studierne design, opgjort behandlingsophør som de patienter, der udgik af studiet uanset tidspunkt, *samt* de som ikke opnåede respons fra uge 16 defineret ved rapporteret sPGA  $\geq$  3 eller sPGA  $\geq$  2 i mindst 4 uger. Patienter, som ikke opnåede respons, overgik til en såkaldt rescue-medicinering, som stadig bestod af blindet brodalumab 210 mg SC hver 2. uge fra uge 16 frem til uge 52. Dette design gjorde sig også gældende for komparatorarmen, hvor patienter kunne overgå til samme rescue-medicinering (disse patienter tæller ikke med i effekt -og safetydata på ustekinumab).

Fagudvalget finder, at denne opgørelse gør det vanskeligt at vurdere det faktiske langtidsbehandlingsophør fra uge 16 og frem til uge 52, idet behandlingsophøret ikke kendes for brodalumabpatienter, som overgår til rescue-medicinering med brodalumab. Ansøger har i deres opgørelse også indberettet data specifikt for de patienter, som udgik af studiet fra uge 12-52, og som ikke overgik til rescue-medicinering. Fagudvalget finder det mere retvisende at anskue behandlingsophør ud fra disse data, om end fagudvalget konstaterer, at det ikke er en optimal opgørelse, da den kan underestimere det faktiske behandlingsophør som følge af fx bivirkninger og skuffende effekt.

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet behandlingsophør**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	15 procentpoint		1.1 (95 % CI vides ikke)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,5 (0,69;3,3)*
Evidensens kvalitet	Lav		

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

\*Odds ratio udregnet af Medicinrådet.

Da ansøger har poollet data i det supplerende materiale fra AMAGINE-2 og AMAGINE-3-studierne, er det ikke muligt for Medicinrådet at udarbejde en metaanalyse, fordi patientantallet, som ophører med behandling i de individuelle studier, ikke fremgår. Det er således de poolede data, som fremgår af tabellen, og som effektmålet vurderes ud fra. Ansøger har angivet, at der sammenlagt var 3,5 % (12/339) patienter, som ophørte behandling i brodalumabgruppen (dvs. ophør uden rescue-medicinering). Til sammenligning var der 2,4 % (14/590) patienter, som ophørte behandling i ustekinumabgruppen (dvs. ophør uden rescue-medicinering).

Fagudvalget vurderer, at brodalumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab, hvad angår behandlingsophør, og understreger, at data kun delvist afspejler, hvor mange som ophørte med behandling i studierne.

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

Ansøger angiver, at der ikke er udført studier på patienter, der tidligere har været behandlet med lægemidler med samme target (IL-17A) (patienter i tidligere anti-IL-17 biologisk behandling blev ekskluderet fra studierne AMAGINE-2 og -3), og der kan derfor ikke leveres data for dette effektmål. Ansøger oplyser dog, at hæmning af IL-17RA ud fra en teoretisk vinkel ville kunne resultere i en blokering af de proinflammatoriske processer i patienter tidligere behandlet med IL-17A-hæmmere, da IL-17RA blokerer biologisk aktivitet af IL-17A, IL-17F, IL-17A/F og IL-17E. Da der ikke foreligger data på patienter, kan fagudvalget ikke udtale sig om, hvilken rolle blokering af IL-17RA har på IL-17F, IL-17C og IL-17E. Fagudvalget noterer desuden, at det er uklart, hvilken rolle specielt IL-17C og IL-17E spiller i psoriasispatogenesen. Den kliniske merværdi kan således ikke vurderes for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

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

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, der angiver vurderingskriterier inden for fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias).

Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde. GRADE evidensprofiler samt risiko for bias-vurdering findes i bilag 2.

Overvejelserne vedrørende evidensens kvalitet er følgende: data er baseret på to identiske, veludførte randomiserede, kontrollerede studier, der starter på høj evidenskvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at de to studier AMAGINE-2 og -3 samlet har lav risiko for bias. Særlig essentielt i vurderingen er, at blinding i studierne synes sikret bl.a. ved brug af dummy-injektioner. Det forekommer uklart, om manglende data er håndteret på den mest adækvate måde, dog ikke i en sådan grad at der synes grund til påvirkning af den samlede lave risiko for bias.

Der er nedgraderet for unøjagtighed (imprecision), hvor konfidensintervallet for effektestimater overlapper den mindste klinisk relevante forskel; eller det ikke vides, om det overlapper. Dette er tilfældet for alle effektmål undtagen alvorlige uønskede hændelser. Alvorlige uønskede hændelser er dog nedgraderet et niveau for inkonsistens (inconsistency), da resultaterne fra de to AMAGINE-studier peger i hver sin retning (hhv. i brodalumab og komparators favør).

Da data for behandlingsophør kun delvist afspejler hvor mange, der faktisk afbryder behandlingen som følge af eksempelvis bivirkninger og skuffende effekt, er her (udover nedgradering for unøjagtighed) også nedgraderet et niveau for indirekte evidens pga. indirekte effektmål. For øvrige effektmål er der ikke fundet grund til at nedgradere for indirekte evidens, da disse inkluderer de i protokollen efterspurgte effektmål, samt at fagudvalget har vurderet, at studiepopulationen afspejler målpopulationen i tilstrækkelig grad.

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

Den totale evidenskvalitet er som udgangspunkt den laveste evidenskvalitet på tværs af kritiske effektmål. Da PASI75 og alvorlige uønskede hændelser er kritiske effektmål og PASI90, DLQI samt behandlingsophør er vigtige effektmål, vurderer fagudvalget således **den samlede evidenskvalitet som moderat**.

## 7 Andre overvejelser

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

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

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

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

### *Mulighed for behandlingspause*

Ansøger refererer til AMAGINE-1-studiet, hvor seponering og genbehandling med brodalumab er undersøgt. For seponering blev det primære mål sPGA 0/1 ved uge 52 opnået af 0 % af patienterne, som efter 12 ugers induktionsbehandling med brodalumab blev randomiseret til placebo frem til uge 52. Tilsvarende opnåede 83 % af patienterne, som ikke seponerede, sPGA (0/1). Mediantiden til tab af sPGA



(0/1), PASI90 eller PASI100 efter seponering var cirka 5 uger. Ansøger angiver, at efter 12 ugers genbehandling får 97 % af patienter, der inden seponering havde en sPGA (0/1), samme score. Mediantid til genopnåelse af sPGA (0/1) angives til at være 4 uger [10].

Fagudvalget vurderer på baggrund af disse oplysninger, at mulighederne for længerevarende behandlingspause er begrænsede. Fagudvalget konstaterer, at dette støttes af resultaterne fra et nyligt publiceret retrospektivt studie, som viser lignende tendenser [14]. Fagudvalget bemærker endvidere det lille datagrundlag. I RADS behandlingsvejledning blev det angivet for adalimumab, etanercept og ustekinumab, at behandlingspauser ikke fører til tab af effekt for disse lægemidler, og at den kliniske effekt sædvanligvis kan genskabes hos 70-80 % af patienter efter en behandlingspause. Fagudvalget vurderer ikke, at effekten på genbehandling for brodalumab er væsentlig anderledes, og finder ikke anledning til, at oplysningerne vedr. behandlingspause påvirker den kliniske merværdi.

#### *Mulighed for dosisreduktion/behandlingsintervalforlængelse*

Ansøger beskriver, med henvisning til AMAGINE-2 og 3-studierne, at doseringen 140 mg hver 2. uge de første 12 uger også blev undersøgt. Efter de første 12 uger blev patienterne re-randomiseret til en ny gruppe, som de skulle fortsætte i fra uge 12 og indtil uge 52. De nye grupper var henholdsvis brodalumab 210 mg hver 2. uge eller brodalumab 140 mg henholdsvis hver 2. uge, hver 4. uge eller hver 8 uge. På baggrund af undersøgelserne herfra er 210 mg hver 2. uge valgt som den optimale dosering fra et risk-benefit perspektiv [11].

Baseret på data fra AMAGINE-2 og -3-studierne finder fagudvalget det interessant at se fremtidige data for doseringen 210 mg med længere behandlingsintervaller.

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

#### *Forhold mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis*

Ansøger skriver, at i kontrast til de fleste øvrige biologiske lægemidler til behandling af psoriasis er forholdet mellem initial- og vedligeholdelsesdosis næsten ens, da brodalumab kun har en ekstra dosis i induktionsfasen (en dosis i uge 1). Ansøger beskriver, at brodalumab alligevel har vist en hurtig indsættende effekt, hvor ca. 25 % af patienterne opnår PASI75 efter lidt over 2 uger. Samtidig har brodalumab vist, at den opnåede effekt efter 12 uger er opretholdt indtil uge 52 [11].

Fagudvalget noterer, at disse oplysninger er farmakologisk plausible. Fagudvalget finder dog ikke anledning til, at dette påvirker den kliniske merværdi.

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Fagudvalget vægter den kliniske merværdi for PASI75 og alvorlige uønskede hændelser, begge prædefinerede i protokollen som kritiske effektmål. Fagudvalget noterer sig i den forbindelse det lille patientantal til grund for effektforskellene på alvorlige uønskede hændelser. For PASI75 blev den mindste klinisk relevante forskel defineret som 15 procentpoint. Datagrundlaget på PASI75 for brodalumab viser en

absolut forskel på ca. 17 procentpoint med et konfidensinterval på 10,88-23,82. Fagudvalget hæfter sig ved, at den absolutte forskel er meget tæt på den mindste forskel, som er klinisk relevant, og at der er langt fra de kliniske studier til den daglige kliniske praksis (hvor man fx ikke anvender udvaskning), hvorfor fagudvalget vurderer, at den samlede kliniske merværdi for brodalumab er lille set i forhold til den valgte komparator, ustekinumab. Fagudvalget finder ikke, at resultaterne for de øvrige effektmål PASI90, livskvalitet samt behandlingsophør giver anledning til at ændre denne vurdering.

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

Evidenskvaliteten for PASI75, PASI90, DLQI samt alvorlige uønskede hændelser er moderate, og evidenskvaliteten for effektmålet behandlingsophør er lav. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er moderat i henhold til den laveste evidenskvalitet på tværs af kritiske effektmål.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

## 9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

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

## 10 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at brodalumab til moderat til svær plaque psoriasis giver en:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med ustekinumab.  
Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi af brodalumab for patienter med tidligere behandlingssvigt på lægemidler med IL-17A som target.

## 11 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af national klinisk retningslinje for psoriasis. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer. 2015.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2.generations immunmodulatorisk behandling. 2017.
5. Dermbio (Database for Biologisk Behandling i Dermatologi). Årsrapport 2015. 2015.
6. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244–52.
7. RADS (Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for 2 . generations immunmodulerende lægemidler til behandling af psoriasis. 2016.
8. WHO (World Health Organization). Global Report on Psoriasis. 2016.
9. EMA (European Medicines Agency). Summary of opinion Kynthum brodalumab. 2017.
10. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273–86.
11. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318–28.
12. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Kyntheum brodalumab. August 3, 2017.
13. EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Stelara ustekinumab. Last updated November 25, 2016.
14. Masson Regnault M, Konstantinou M-P, Khemis A, Poulin Y, Bourcier M, Amelot F, et al. Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1491–6.

## 12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 13 Bilag 2: GRADE evidensprofiler

### 13.1 Risiko for bias til brug i GRADE evaluering

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

**Studie:** AMAGINE-2 og AMAGINE-3, Lebwohl 2015 [11]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patients were randomly assigned respectively in a 2:2:1:1 ratio (induction phase week 0-12) and a 2:2:2:1 ratio (maintenance phase, re-randomization depended on response at week 12/16) to receive brodalumab in two doses (210 vs. 140 mg), ustekinumab or placebo via subcutaneous injection.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Randomization generated via permuted block design within each stratum based on randomization stratification factors (baseline body weight, geographic region and previous use of biologic agents). Enrollment of patients with previous biologic use was capped at 50 % of each study population.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	Appropriate double-blind double-dummy injections were used in groups. Treatment blinding maintained during rerandomization process and through week 52. <i>*DLQI was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Objective outcomes: Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid. <i>*Withdrawal irrespective of reason was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes: PASI, DLQI	<b>Low</b>	Nothing suggest risk of detection bias. Site investigators collected the data and Amgen conducted the data analyses. <i>*DLQI was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Objective outcomes Adverse events, Withdrawal irrespective of reason	<b>Low</b>	Ibid. Major adverse cardiovascular events were reviewed by independent committee, reported in a blinded manner. <i>*Withdrawal irrespective of reason was not reported in this publication, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application and in the study protocol to Lebwhol, risk of bias is judged as low.</i>
Attrition bias: incomplete outcome data.	<b>Unclear</b>	Endpoints analyzed according to patients' randomized treatment group (full-analysis set). Safety analyses included all patients who received $\geq 1$ dose of brodalumab.  Missing data are reported imputed by nonresponder imputation (NRI) for dichotomous endpoints (cf. Lebwohl supplementary and protocol). Because

		of insufficient information on procedure and multiple imputation not used, risk of bias is judged unclear.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. study protocol.
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.

## 13.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brodalumab

### GRADE evidensprofil for sammenligning af brodalumab vs. ustekinumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brodalumab	ustekinumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
PASI 75 (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	222/339 (65.5 %)	284/590 (48.1 %)	<b>OR 2.04</b> (1.55 to 2.69)	<b>173 more per 1.000</b> (from 109 more to 233 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
PASI 90 (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	214/339 (63.1 %)	253/590 (42.9 %)	<b>OR 2.30</b> (1.75 to 3.02)	<b>204 more per 1.000</b> (from 139 more to 265 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
DLQI 0/1 (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brodalumab	ustekinumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	186/339 (54.9 %)	234/590 (39.7 %)	<b>OR 1.85</b> (1.41 to 2.42)	<b>152 more per 1.000</b> (from 84 more to 217 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	21/339 (6.2 %)	28/590 (4.7 %)	<b>OR 1.33</b> (0.74 to 2.37)	<b>15 more per 1.000</b> (from 12 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør (follow up: 52 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	103/339 (30.4 %)	287/590 (48.6 %)	<b>OR 0.46</b> (0.35 to 0.61)	<b>183 fewer per 1.000</b> (from 120 fewer to 237 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT



CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

- a. Confidence interval crosses the minimal clinical relevant difference
- b. Inconsistency in direction of results in AMAGINE-2 (favours brodalumab) and AMAGINE-3 (favours ustekinumab)
- c. Effect measure judged an indirect measure due to rescue medication assignment
- d. Unclear whether confidence interval crosses the minimal clinical relevant difference

