

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

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om protokollen

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

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

## Dokumentoplysninger

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

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

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. marts 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Forkortelser

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

### 3 Formål

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

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

### 4 Baggrund

I Danmark, som i øvrige dele af verden, får ca. 2-3 % af befolkningen psoriasis i løbet af livet. Psoriasis er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sygdom, hvor plaque psoriasis, også kaldet psoriasis vulgaris, er den mest almindelige (ca. 80 %) [1,2].

Sygdommen anses som moderat til svær, hvis psoriasis area and severity index (PASI) er over 10, det påvirkede overfladeareal (body surface area, BSA) er over 10, eller patientens vurdering af livskvalitet, sædvanligvis vurderet ved dermatology life quality index (DLQI), er over 10. Samlet betegnes dette ”10-reglen” [3,4].

Bedømt på Dermibios seneste årsrapport (2017) er antallet af patienter, der er i biologisk behandling i Danmark, fortsat stigende. Ved udgangen af 2017 var der registreret 2710 patienter, der havde modtaget behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler [5]. Det forventede antal patienter på landsplan er pr. år ca. 100 nye patienter, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Det drejer sig om psoriasispatienter, der opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som ikke har ledgener. Derudover forventes det, at ca. 100 patienter pr. år fejler på et 2. generations immunmodulerende lægemiddel og skal skifte til et andet lægemiddel [6].

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

#### 4.1 Nuværende behandling

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

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

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

## 4.2 Risankizumab

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

## 5 Kliniske spørgsmål

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

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparatorer*

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

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

---

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

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

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

### *Effektmål*

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

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

### *Population*

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

Populationen omfatter patienter, som har haft behandlingssvigt på lægemidler med IL-12/23 eller IL-23 target, og patienter, der har behandlingssvigt uanset target:

- Ved behandlingssvigt er klinisk praksis at skifte til et lægemiddel med et andet target, hvorfor fagudvalget er interesseret i at se behandlingseffekterne specifikt for subgruppen af patienter med behandlingssvigt på tidligere lægemidler med samme target som risankizumab (IL-23 eller IL-12/23 hæmmende lægemiddel). Hvis risankizumab kan anvendes efter svigt på samme target, vil det i klinisk praksis betyde flere behandlingsmuligheder.
- Derudover er fagudvalget interesseret i at se behandlingseffekterne for patienter med tidligere behandlingssvigt på biologiske lægemidler uanset target.

### *Intervention*

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

### *Komparatorer*

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

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

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



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

### Effektmål

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

## 5.3 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

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

#### *Kritiske effektmål*

**PASI75** reflekterer reduktion i PASI-værdi med 75 %. PASI75 er anvendt i RADS-behandlingsvejledningen og ligger til grund for de ligestillede lægemidler. PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72, hvor jo højere score desto sværere grad af psoriasis. Idet PASI-skalaen ikke er lineær, er en ændring i PASI uhensigtsmæssig som måleenhed. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut forskel i opnået respons (opnået PASI75) mellem interventions- og komparatorgruppe på 15 %.

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

#### *Vigtige effektmål*

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

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

DLQI dog ikke er et psoriasis-specifikt måleinstrument og ikke afspejler den fulde sygdomsbyrde, vægtes effektmålet af fagudvalget som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i respons (opnået score 0-1) på 15 % udgør en klinisk relevant forskel.

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

## 6 Litteratursøgning

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

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

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

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

## 7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af 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 pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

## 8 Andre overvejelser

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

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

Fagudvalget finder forholdet mellem initialdosis og vedligeholdelsesdosis relevant, idet et inferiørt stof kan fremstå som effektivt ved at give meget høj initialdosis. Fagudvalget ønsker derfor behovet for den højere

startdosis belyst med henblik på vurdering af, om der kunne anvendes samme dosis i hele behandlingsforløbet.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for risankizumab:

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

## 9 Referencer

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

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1 – søgestreng

### Pubmed

Direkte sammenligning med ustekinumab eller guselkumab

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

Indirekte sammenligning med ustekinumab

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

Indirekte sammenligning med guselkumab

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



*Central*

Direkte sammenligning med ustekinumab eller guselkumab

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

Indirekte sammenligning med ustekinumab

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

Indirekte sammenligning med guselkumab

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