

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis

*Direkte indplacering af bimekizumab til
patienter uden ledgener*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Medicinrådet kan vurdere nye lægemidler, indikationsudvidelser eller nye formuleringer af kendte lægemidler ved at opdatere en eksisterende behandlingsvejledning udarbejdet efter Medicinrådets metoder. Denne direkte indplacering i en behandlingsvejledning kan foretages, hvis lægemidlets effekt- og sikkerhedsprofil er sammenlignelig med eksisterende behandlingsmuligheder, og Medicinrådet derfor forventer at kunne ligestille lægemidlet med eksisterende behandlingsmuligheder.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	31. januar 2022
Ikrafttrædelsesdato	31. januar 2022
Dokumentnummer	133683
Versionsnummer	1.1



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener.....	4
2.	Begreber og forkortelser	7
3.	Baggrund	8
3.1	Bimekizumab.....	9
4.	Metode	9
5.	Resultater.....	10
5.1	Studie og populationskarakteristika	10
5.2	Databehandling og analyse.....	14
5.3	Resultater per effektmål	14
5.3.1	PASI90 (kritisk)	14
5.3.2	Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk).....	15
5.3.3	PASI75 (vigtig)	15
5.3.4	Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig).....	16
5.3.5	Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig).....	17
5.3.6	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig).....	18
5.3.7	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.....	18
5.4	Evidensens kvalitet	19
5.5	Fra evidens til anbefaling	19
6.	Andre overvejelser	20
6.1	Patientværdier og præferencer	20
7.	Øvrige forhold	21
7.1	Kriterier for igangsætning af behandling	21
7.2	Monitorering af effekt og bivirkninger	21
7.3	Kriterier for dosisreduktion og seponering.....	21
7.4	Kriterier for skift af behandling.....	22
7.5	Sekventiel behandling.....	22
8.	Klinisk sammenligningsgrundlag	22
9.	Referencer.....	23
10.	Sammensætning af fagudvalg	24
11.	Versionslog.....	25



12.	Bilag	26
12.1	Bilag 1. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler	26
12.2	Bilag 2. Cochrane – risiko for bias	27
12.3	Bilag 3. GRADE	28

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. februar 2022



1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener

Medicinrådet vurderer, at bimekizumab kan ligestilles med de øvrige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener. Indplaceringen af bimekizumab i behandlingsalgoritmen for moderat til svær plaque psoriasis fremgår af nedenstående tabel. Indplaceringen er sket på baggrund af et direkte sammenlignende studie mellem bimekizumab og secukinumab samt kliniske vurderinger fremlagt i tillægget her.

Medicinrådet betragter lægemidlet adalimumab som 1. linjebehandling til alle patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling. Dette skyldes lægemidlets veldokumenterede og gode effekt hos en stor del af patienter med moderat til svær plaque psoriasis sammenholdt med en begrænset bivirkningsprofil og lave omkostninger.

For 2. linjebehandling og efterfølgende linjer gælder placering og ligestilling af lægemidler, som fremgår af Tabel 1-1 til patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener. Medicinrådet vurderer, at der for lægemidlerne angivet under "anvend" ikke kan ses sikre klinisk betydende forskelle. På baggrund af nuværende data kan de angivne lægemidler derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige 2. linjebehandlinger til moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener.

Medicinrådet vurderer derimod, at lægemidlerne angivet under "overvej" og "anvend ikke rutinemæssigt" ikke kan betragtes som klinisk ligestillede alternativer sammenlignet med lægemidlerne angivet under "anvend". Det anbefales derfor kun at anvende lægemidlerne angivet under "overvej" og "anvend ikke rutinemæssigt", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede 2. linjebehandlinger angivet under "anvend".

Adalimumab anvendes som 1. linjebehandling til min. 80 % af patienter med moderat til svær plaque psoriasis.



Tabel 1-1. Behandlingsalgoritme for patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til min. 80 % af populationen hvortil 1. linje-behandling ikke kan anvendes* (2. linje-behandling)	Bimekizumab 320 mg (givet som to doser) i uge 0, 4, 8, 12 og 16 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion.
	Brodalumab 210 mg i uge 0, 1, 2 og herefter hver 2. uge. Subkutan injektion.
	Guselkumab 100 mg i uge 0, 4 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion.
	Ixekizumab 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Herefter 80 mg hver 4. uge. Subkutan injektion.
	Risankizumab 150 mg i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge. Subkutan injektion.
Overvej [†] (3. linje-behandling)	Secukinumab 300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion.
	Certolizumab pegol 400 mg subkutan injektion i uge 0, 2, 4 og herefter 200 mg hver 2. uge.
	Infliximab 5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6 og hver 8. uge herefter. Intravenøs infusion.
	Tildrakizumab 100 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Hos patienter med visse karakteristika (eksempelvis relateret til sygdomsgrad eller legemsvægt ≥ 90 kg) kan 200 mg eventuelt give større effekt. Subkutan injektion.
Anvend ikke rutinemæssigt (4. linje-behandling)	Ustekinumab Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Børn (< 60 kg). 0,75 mg/kg i uge 0, 4 og hver 12. uge herefter. Injektionsvæske.
	Apremilast Titreringsforløb til maksimalt 30 mg 2 gange dagligt. Peroralt.
	Dimethylfumarat [§] Titreringsforløb til maksimalt 720 mg/dag. Peroralt.
	Certolizumab pegol 400 mg i uge 0, 2, 4 og herefter 400 mg hver 2. uge. Subkutan injektion.



Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
	Etanercept 25 mg subkutan injektion 2 gange om ugen eller 50 mg 1 gang om ugen. Subkutan injektion.
	Etanercept 50 mg subkutan injektion 2 gange ugentligt i 12 uger, om nødvendigt efterfulgt af 25 mg 2 gange ugentligt eller 50 mg 1 gang ugentligt. Subkutan injektion.

Lægemidler, der er anført som 2. linjebehandling vil være 2.–7. valg, således at der kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger. Lægemidlerne anført som 3. linjebehandling vil være 8.–11. valg, hvor der ligeledes kan skiftes til andre lægemidler inden for samme gruppe ved behandlingssvigt eller bivirkninger.

Symbolforklaringer:

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

⌘Lægemidlerne angivet under 'Overvej' vil i den kommende lægemiddelrekommandation blive rangeret efter lægemidlets pris, hvor det billigste lægemiddel vil rangere øverst.

§Dimethylfumarat er markedsført, men lægemidlet er ikke vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler. Dimethylfumarat vil derfor ikke fremgå af den kommende lægemiddelrekommandation.



2. Begreber og forkortelser

BSA:	Kropsoverfladeareal (<i>body surface area</i>)
CMH:	Cochrane-Mantel-Haenszel
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	Dermatologisk livskvalitetsindex (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IA:	Ikke angivet
IL:	Interleukin
OR:	Odds ratio
PASI:	<i>Psoriasis area and severity index</i>
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SD:	Standardafvigelse
TEAE:	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
TT:	<i>Intention to treat</i>



3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet efter anmodning fra UCB Pharma S.A. om direkte indplacering af bimekizumab i [Medicinrådets behandlingsvejledning](#) vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. Medicinrådet har vurderet bimekizumab til 2. linjebehandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har ledgener. Bimekizumab er sammenlignet med secukinumab, der er ligestillet med brodalumab, guselkumab, ixekizumab og risankizumab til denne patientpopulation. Secukinumab er valgt som komparator, idet der foreligger et direkte sammenlignende studie mellem bimekizumab og secukinumab.

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. Det kliniske spørgsmål er:

1. Er der klinisk betydelige forskelle på de tilgængelige lægemidler til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har ledgener?

Population

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

Intervention

Bimekizumab (320 mg i uge 0, 4, 8, 12 og 16 og herefter hver 8. uge. Subkutan injektion).

Komparator

Secukinumab (300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg 1 gang om måneden. Subkutan injektion).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, kategori, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål*	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
PASI90	Kritisk	10 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår respons	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige uønskede hændelser (SAE's)	Kritisk	5 %-points forskel i andelen af patienter, der får SAE's	Klinisk faglig vurdering
PASI75	Vigtig	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår respons	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet målt ved DLQI	Vigtig	15 %-points forskel i andelen af patienter, der opnår 0-1 Ændring på 4 point på DLQI-skalaen	Klinisk faglig vurdering Basra et al., 2015 [1]



Effektmål*	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Behandlingsophør pga. manglende effekt	Vigtig	5 %-points forskel i andelen af patienter, der ophører med behandling	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtig	5 %-points forskel i andelen af patienter, der ophører med behandling	Klinisk faglig vurdering

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid for at muliggøre en vurdering af langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt samt bivirkninger. De mindste klinisk relevante forskelle er dog fastsat med en forventning om, at der for hovedparten af lægemidlerne kun vil være placebokontrollerede data frem til uge 12-16.

3.1 Bimekizumab

Bimekizumab er et nyt lægemiddel indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne patienter, der er kandidater til systemisk behandling.

Bimekizumab er et humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1)/ K monoklonalt antistof. Antistoffet kan binde og neutralisere interleukin (IL)-17A, IL-17F og IL-17AF cytokiner, og herved forhindres, at IL-17A, IL-17F og IL-17AF bidrager til immunaktivering. Dermed begrænses den inflammatoriske reaktion i huden, der spiller en central rolle i udviklingen af psoriasis.

Bimekizumab administreres som subkutan injektion i doser af 320 mg givet som to injektioner af 160 mg. Ved behandlingsopstart administreres 320 mg ved uge 0, 4, 8, 12 og 16, hvorefter behandling administreres hver 8 uge. Patienter med en vægt \geq 120 kg, som ikke opnår fuldstændig afglatning af huden efter uge 16, kan muligvis have gavn af at fortsætte behandlingen hver 4. uge.

Bimekizumab er ikke indiceret til behandling af psoriasisartrit.

4. Metode

Med udgangspunkt i, at bimekizumab er et af de tilgængelige lægemidler i klinisk spørgsmål 1 i behandlingsvejledningen, har UCB Pharma S.A. (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation i form af komparative analyser, der besvarer det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og derfor kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.



5. Resultater

5.1 Studie og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har anvendt. Virksomheden har indsendt et direkte sammenlignende studie af bimekizumab og secukinumab, og virksomheden har derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning. Det indsendte studie stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne for behandlingsvejledningen. Virksomheden har desuden indsendt data on file fra samme kliniske studie, som indgår i vurderingen. Dele af disse data ønskes behandlet fortroligt. Desuden indgår produktresuméer for både bimekizumab og secukinumab. En oversigt over studiet kan ses i Tabel 5-1.

Tabel 5-1. Oversigt over inkluderede studier

Publikation	Klinisk forsøg, fase	NCT-nummer	Intervention vs. komparator
Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis, Reich et al., The New England Journal of Medicine, 2021 [2]	BE RADIANT, Fase 3	NCT03536884	Bimekizumab vs. secukinumab

BE RADIANT

BE RADIANT er et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret fase 3b-studie af effekten af bimekizumab sammenlignet med secukinumab til behandling af patienter med moderat til svær plaque psoriasis. Studiet inkluderede patienter over 18 år med kronisk plaque psoriasis, som på inklusionstidspunktet havde været i minimum 6 måneder, og som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling for psoriasis. Inkluderede patienter skulle have PASI ≥ 12 , et påvirket kropsareal (BSA) $\geq 10\%$ og Investigator's Global Assessment (IGA) score på ≥ 3 på en 5-pointsskala. Eksklusionskriterier var bl.a. aktive eller alvorlige infektioner eller sygdomshistorie med opportunistiske, tilbagevendende eller kroniske infektioner.

Patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage behandling med bimekizumab eller secukinumab. Randomiseringen var stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler. Patienter, som blev randomiseret til behandling med bimekizumab, blev ved uge 16 gen-randomiseret 1:2 til at fortsætte behandlingen med 320 mg bimekizumab hver 4. uge eller skifte til behandling med 320 mg bimekizumab hver 8. uge. Patienterne fortsatte behandlingen indtil uge 48. Patienter, som havde gennemført BE RADIANT studiet, havde mulighed for at fortsætte i et open-label extension studie i yderligere 96 uger med fortsat behandling med 320 mg bimekizumab hhv. hver 4. eller 8. uge. I alt var 743 patienter inkluderet i studiet.



Studiets primære effektmål var PASI 100 respons ved uge 16. Andre effektmål, som er relevante i forhold til Medicinrådets behandlingsvejledning for moderat til svær psoriasis, var PASI 90 ved uge 16 og 48, PASI 75 ved uge 16 og 48, livskvalitet målt som DLQI 0/1 respons samt andelen af patienter, der opnår en forbedring fra baseline på 4 eller mere i DLQI-score, alvorlige uønskede hændelser samt uønskede hændelser, der fører til ophør af behandling. Analyser for effekt blev foretaget på intention-to-treat (ITT) populationen, mens sikkerhedsdata er analyseret i patienter, der modtog mindst én dosis af lægemidlet.



Table 5-2. Oversigt over studiekarakteristika for det anvendte studie

Studienavn	NCT-nummer	Studiearme		Dobbelt-blindet	Opfølgningstid (ITT)	Referencer	Effektmål (per Medicinrådets protokol)
		Intervention	Komparator				
BE RADIANT	NCT03536884	Bimekizumab 320 mg ved baseline, uge 4, 8, 12 og 16. Herefter 320 mg hver 8. uge.	Secukinumab 300 mg ved baseline, uge 1, 2, 3 og 4. Herefter 300 mg hver 4. uge.	Ja	48 uger	Reich et al. 2021 Data on file	PASI90
					48 uger + 20 ugers opfølgning efter sidste dosis	Data on file	Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)
					48 uger	Reich et al. 2021 Data on file	PASI75
					48 uger	Data on file	Livskvalitet målt ved DLQI
					48 uger	Data on file	Behandlingsophør pga. manglende effekt
					48 uger	Data on file	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

DLQI: dermatologisk livskvalitetsindex; ITT: intention to treat; PASI: *psoriasis area and severity index*; SAE: alvorlige uønskede hændelser



Tabel 5-3. Oversigt over baselinekarakteristika for det anvendte studie

BE RADIANT		
Intervention	Bimekizumab 320 mg SC	Secukinumab 300 mg SC
Patienter, n	373	370
Alder (SD), år	45,9 (14,2)	44,0 (14,7)
Etnicitet, % hvide	93 %	94,1 %
Køn, % mænd	67,3 %	63,5 %
Vægt (SD), kg	90,14 (21,27)	88,76 (20,02)
BMI, m ² /kg	IA	IA
Sygdomsvarighed (SD), år	18,4 (13,1)	17,2 (12,3)
BSA, %	24,8 (15,5)	23,8 (14,3)
PASI-score (SD)	20,22 (7,49)	19,67 (6,69)
DLQI-score (SD)	10,8 (6,6)	11,3 (7,2)
Andel med psoriasis-artrit, %	IA	IA
Andel i tidligere systemisk behandling, %	71,6	73,5
Andel i tidligere biologisk behandling, %	33,5	32,2
Anti-TNF	19,0	18,6
Anti-interleukin-17	10,5	13,5
Anti-interleukin-23	6,4	6,2
Anti-interleukin-12/23	6,2	4,6

DLQI: dermatologisk livskvalitetsindex; IA: Ikke angivet; PASI: *psoriasis area and severity index*

Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske patientpopulation af patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som ikke har ledgener. Populationen er desuden sammenlignelig med patientpopulationen for de studier, der indgår i Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. moderat til svær plaque psoriasis.



5.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne for hvert effektmål beskrevet.

5.3 Resultater per effektmål

5.3.1 PASI90 (kritisk)

PASI90 er et kritisk mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90.

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-4. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.

Tabel 5-4. Andel patienter, der opnår PASI90 (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
16 ¹	319/373	85,5	275/370	74,3	11,3 (5,8; 16,8) ³	1,2 (IA; IA)
48 ²	186/215	86,5	261/354	73,7	12,3 (5,9; 18,6) ³	1,2 (IA; IA)

CI: konfidensinterval; IA: ikke angivet. 1: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge. 2: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge frem til uge 16, herefter hver 8. uge. 3: Beregnet ved hjælp af Cochrane-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler.

Medicinerådets vurdering af effektmålet PASI90

På baggrund af resultaterne ved uge 16 og 48 vurderer Medicinerådet, at bimekizumab har en sammenlignelig klinisk effekt målt på andelen af patienter, der opnår PASI90 sammenlignet med secukinumab.

Ved både uge 16 og 48 overskrider effekttestimatet for den absolutte forskel mellem bimekizumab og secukinumab den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. Vurderet ud fra punkttestimatet har bimekizumab dermed en højere klinisk effekt sammenlignet med secukinumab. Ligeledes er den relative effektforskel ved både uge 16 og 48 positiv, hvilket indikerer en højere effekt af bimekizumab. I vurderingen lægger Medicinerådet dog vægt på, at der er en usikkerhed forbundet med den absolutte forskel, idet konfidensintervallerne er brede, og de nederste konfidensintervaller ligger under den mindste klinisk relevante forskel. Medicinerådet vurderer på denne baggrund, at der ud fra de nuværende data ikke kan ses en sikker klinisk betydende forskel i effekten mellem bimekizumab og secukinumab.



5.3.2 Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres og ikke medfører alvorlige uønskede hændelser, da psoriasis er en kronisk sygdom, og behandlingen derfor oftest er langvarig. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser.

Virksomheden har indsendt data for alvorlige uønskede hændelser (*serious treatment-emergent adverse events; TEAEs*). TEAEs blev defineret som uønskede hændelser, som indtraf ved eller efter den første dosering af lægemidlet og op til 140 dage efter den sidste dosis.

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-5. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.

Tabel 5-5. Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
16 ¹	9/373	2,4	7/370	1,9	0,5 (-1,6; 2,6) ³	1,3 (0,5; 3;4)
48 ²	13/215	6,0	17/354	4,8	1,2 (-2,7; 5,1) ³	1,3 (0,6; 2,5)

CI: Konfidensinterval. 1: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge. 2: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge frem til uge 16, herefter hver 8. uge. 3: Beregnet ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler.

Medicinerådets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle ved både uge 16 og 48 vurderer Medicinerådet, at bimekizumab og secukinumab har en sammenlignelig sikkerhed målt på andelen af patienter, der oplever en alvorlig TEAE.

5.3.3 PASI75 (vigtig)

PASI75 er et vigtigt mål for lægemidlets effekt, da PASI er et mål for sværhedsgraden af psoriasis. Ved utilstrækkelig effekt, defineret som < 75 %-bedring vurderet ud fra PASI, vurderes det, om patienten bør overveje at skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI75.

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-6. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.



Tabel 5-6. Resultater for PASI75 (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
16 ¹	348/373	93,3	337/370	91,1	2,3 (-1,5; 6,1) ³	1,0 (IA; IA)
48 ²	196/215	91,2	301/354	85,0	5,8 (0,6, 11,0) ³	1,1 (IA; IA)

CI: Konfidensinterval; IA: ikke angivet. 1: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge. 2: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge frem til uge 16, herefter hver 8. uge. 3: Beregnet ved hjælp af Cochrane-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler.

Medicinerådets vurdering af effektmålet PASI75

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle vurderer Medicinerådet, at bimekizumab og secukinumab har en sammenlignelig klinisk effekt ved uge 16. Hverken ved uge 16 eller 48 overstiger den absolutte forskel den mindste klinisk relevante forskel, som defineret i protokollen. Samlet set vurderer Medicinerådet, at bimekizumab og secukinumab har en sammenlignelig klinisk effekt målt på andelen af patienter, der opnår PASI75.

5.3.4 Livskvalitet målt ved DLQI (vigtig)

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da psoriasis er en kronisk sygdom, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet. Effektmålet er opgjort dels som andelen af patienter, der opnår DLQI 0-1, og dels som ændring fra baseline på DLQI-skalaen.

DLQI 0/1

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-7. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.

Tabel 5-7. Andel patienter, der opnår DLQI 0/1 (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
16 ¹	293/373	78,6	273/370	73,8	4,8 (-1,3; 10,8) ³	1,1 (1,0; 1,2)
48 ²	173/215	80,5	260/354	73,4	6,5 (-0,5; 13,5) ³	1,1 (1,0; 1,2)

CI: Konfidensinterval. 1: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge. 2: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge frem til uge 16, herefter hver 8. uge. 3: Beregnet ved hjælp af Cochrane-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler.

DLQI ændring fra baseline

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-8. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.



Tabel 5-8. DLQI ændring fra baseline (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – ændring i DLQI score fra baseline (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n	Ændring	n	Ændring		
16	373	-9,7	370	-10,2	IA	IA
48	215	-9,8	354	-9,9	IA	IA

CI: konfidensinterval; IA: ikke angivet.

Medicinerådets vurdering af effektmålet livskvalitet målt ved DLQI

Baseret på DLQI 0/1 og ændring i DLQI fra baseline vurderer Medicinerådet, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem bimekizumab og secukinumab, hvad angår livskvalitet målt ved DLQI.

I den samlede vurdering af effektmålet livskvalitet målt ved DLQI lægger Medicinerådet vægt på, at den absolutte forskel mellem bimekizumab og secukinumab ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel - hverken for andelen af patienter, der opnår DLQI 0/1 eller for DLQI ændring fra baseline. Derudover viser den relative forskel for DLQI 0/1, at der ikke kan påvises en statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne.

5.3.5 Behandlingsophør pga. manglende effekt (vigtig)

Behandlingsophør pga. manglende effekt er et vigtigt effektmål, da det er vigtigt for patienterne, at de ikke modtager unødigt behandling med et ineffektivt lægemiddel. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. manglende effekt.

Data for behandlingsophør pga. manglende effekt fremgår i Tabel 5-9. Data er baseret på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.

Tabel 5-9. Andel patienter, der ophører med behandling pga. manglende effekt (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
16	0/373	0	0/370	0	0 (IA; IA)	IA
16-48	0/215	0	4/354	1,1	-1,1 (IA; IA)	IA

CI: konfidensinterval; IA: ikke angivet



Medicinrådets vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. manglende effekt
Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem bimekizumab og secukinumab, hvad angår behandlingsophør pga. manglende effekt.

Medicinrådet baserer vurderingen på, at den absolutte forskel mellem lægemidlerne ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

5.3.6 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som stopper med behandling pga. uønskede hændelser.

Virksomheden har indsendt data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (TEAEs).

Resultatet af den direkte sammenligning fremgår i Tabel 5-10. Sammenligningen er foretaget på ITT populationen i BE RADIANT-studiet.

Tabel 5-10. Andel patienter, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser (ITT population)

Opfølgningstid, uger	Bimekizumab		Secukinumab		Forskel i absolutte tal – andel patienter (95 % CI)	Forskel i relative tal - RR (95 % CI)
	n/N	%	n/N	%		
48 ¹	2/215	0,9	5/354	1,4	-0,5 (-2,2; 1,3) ²	0,7 (0,1; 3,4)

CI: Konfidensinterval. 1: Dosering af bimekizumab 320 mg hver 4. uge frem til uge 16, herefter hver 8. uge. 2: Beregnet ved hjælp af Cochrane-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter region og behandlingserfaring med biologiske lægemidler.

Medicinrådets vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle ved uge 48 vurderer Medicinrådet, at bimekizumab og secukinumab har en sammenlignelig effekt målt på behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

I vurderingen lægger Medicinrådet vægt på, at den absolutte forskel mellem lægemidlerne ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Derudover viser den relative forskel, at der ikke kan påvises en statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne.

5.3.7 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Da bimekizumab er et nyt lægemiddel med en anden virkningsmekanisme end andre lægemidler indiceret til moderat til svær plaque psoriasis, har Medicinrådet foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen.

I produktresuméerne for både bimekizumab og secukinumab er den hyppigst rapporterede bivirkning infektioner i de øvre luftveje (oftest almindelig forkølelse), men de fleste af disse var milde eller moderate og krævede ikke ophør af behandlingen. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1,5 % og 1,2 % af patienter behandlet med



hhv. bimekizumab og secukinumab. For begge lægemidler er rapporteret øget forekomst af gærsvampeinfektion i mund og svælg, ligesom der er rapporteret neutropeni (1,0 % og 0,5 % for hhv. bimekizumab og secukinumab). De fleste tilfælde var dog milde og forbigående. For begge lægemidler er rapporteret tilfælde af nye eller forværrede udbrud af inflammatorisk tarmsygdom. I kliniske studier af secukinumab er observeret urticaria (nældefeber), og generelt for IL-17-hæmmere er der derudover observeret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner [3,4].

Bivirkningerne, som blev rapporteret i BE RADIANT-studiet, var i overensstemmelse med bivirkningsprofilerne rapporteret i produktresuméerne for bimekizumab og secukinumab. Forekomsten af alvorlige infektioner og forhøjede niveauer af leverenzymen var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper, mens forekomsten af mild eller moderat gærsvampeinfektion i mund og svælg var højere hos patienter behandlet med bimekizumab end hos patienter behandlet med secukinumab (19,3 % vs. 3,0 %) [2]. Medicinrådet vurderer, at forekomsten af gærsvampeinfektion er betydeligt højere for bimekizumab end for andre IL17-hæmmere. Medicinrådet bemærker, at selvom svampeinfektionerne er af mild karakter, er det betydende for patienten, især hvis infektionerne er tilbagevendende. Når der foreligger mere klinisk erfaring for brug af bimekizumab, vil det vise sig, hvorvidt den øgede risiko for svampeinfektioner har betydning for brug af lægemidlet.

Medicinrådet vurderer samlet set, at bimekizumab har en bivirkningsprofil, der formentlig ikke adskiller sig væsentligt fra bivirkningsprofilen for secukinumab eller for de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

5.4 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved BE RADIANT-studiet fremgår af bilag 2. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 3).

Overordnet er evidensens kvalitet meget lav for sammenligningen mellem bimekizumab og secukinumab på baggrund af BE RADIANT-studiet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) samt unøjagtighed (konfidensintervallet for SAEs er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner). Den samlede evidenskvalitet er fastlagt ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (SAEs) og ender dermed med at være meget lav. En meget lav evidenskvalitet betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.5 Fra evidens til anbefaling

Medicinrådet vurderer, at der samlet set for patienter med moderat til svær plaque psoriasis uden ledgener ikke er en sikker klinisk betydende forskel mellem bimekizumab og secukinumab.



Medicinrådet bemærker, at data tyder på, at bimekizumab har en højere klinisk effekt målt på andelen af patienter, der opnår PASI90. Dog vægter Medicinrådet, at data er forbundet med en vis usikkerhed og vurderer derfor, at der ud fra de nuværende data ikke kan ses en sikker betydende forskel mellem lægemidlerne målt på andelen af patienter, der opnår PASI90. Endvidere vurderer Medicinrådet, at der på baggrund af PASI75, behandlingsophør grundet manglende effekt og livskvalitet, ikke er klinisk betydende forskel mellem bimekizumab og secukinumab.

Sikkerheden målt på behandlingsophør pga. uønskede hændelser og andelen af patienter, der oplever en SAE, er sammenlignelig for de to lægemidler. Derudover vurderer Medicinrådet, at bivirkningsprofilen for bimekizumab formentlig ikke adskiller sig væsentligt fra bivirkningsprofilen for secukinumab.

Medicinrådet vurderer, bimekizumab og secukinumab kan ligestilles på klinisk effekt, selvom data som nævnt indikerer, at der kan være bedre effekt af bimekizumab på PASI90. Secukinumab er udvalgt som komparator blandt de lægemidler, som er ligestillede som 2. linjebehandling (brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab) og blev valgt, idet der foreligger et direkte sammenlignende studie mellem bimekizumab og secukinumab. Dog vurderer Medicinrådet, at der er et spænd i den kliniske effekt på tværs af de ligestillede lægemidler, og blandt disse lægemidler har secukinumab ikke nødvendigvis den højeste effekt. Medicinrådet vurderer endvidere, at indtil der fås mere data på bivirkninger, kan bimekizumab og secukinumab ligestilles på sikkerhed, selvom der er mere usikkerhed om bivirkningsprofilen for bimekizumab.

Samlet set vurderer Medicinrådet derfor, at bimekizumab og secukinumab er ligeværdige behandlingsalternativer, og at bimekizumab kan ligestilles med de øvrige lægemidler til 2. linjebehandling til patienter med moderat til svær psoriasis.

6. Andre overvejelser

6.1 Patientværdier og præferencer

I valget af behandling lægger Medicinrådet vægt på de punkter, som er beskrevet i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning for moderat til svær psoriasis afsnit 6.3. Behandlingen af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig, og Medicinrådet vurderer, at et langt behandlingsinterval er at foretrække. Derudover er subkutane og orale administrationsformer at foretrække sammenlignet med intravenøse infusioner. Bimekizumab administreres subkutant hver 8. uge, og Medicinrådet vurderer derfor, at behandlingsintervallet og administrationsformen for bimekizumab er sammenlignelig med de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje, der ligesom bimekizumab administreres subkutant med behandlingsintervaller fra 2 til 12 uger [3]. Medicinrådet bemærker, at bimekizumab administreres af to doser, og at patienten dermed skal stikke sig to gange



ved hver administration. Dette kan være af betydelig gene for nogle patienter men vil ikke påvirke ligestillingen af lægemidlerne.

7. Øvrige forhold

7.1 Kriterier for igangsætning af behandling

Kriterier for igangsætning af behandling er beskrevet i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning afsnit 4.2.1, som tager afsæt i kriterierne beskrevet i Dansk Dermatologisk Selskabs (DDS) retningslinje for behandling af psoriasis med 2. generations immunmodulerende behandling [5]. DDS er i gang med at inkludere bimekizumab i deres retningslinjer, og virksomheden forventer, at bimekizumab integreres på lige fod med andre 2. generations immunmodulerende behandling. Virksomheden forventer, at igangsætning af behandling med bimekizumab vil foregå på samme måde, som den nuværende behandlingsvejledning foreskriver. Medicinrådet vurderer derfor, at kriterierne for opstart af behandling med bimekizumab ikke adskiller sig fra kriterierne for opstart af behandling med de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

7.2 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af behandling med 2. generations immunmodulerende lægemidler bør vurderes efter 12-16 uger ved start og skift af behandling. For langtidsbehandling bør effekten vurderes ved at kontrollere, om en absolut PASI på 3 er opnået. Derudover bør effekt og tolerabilitet kontrolleres hver 3.- 6. måned. Patienter bør registreres i Dermbio (www.dermbio.dk) ved start af behandling, efter 3-4 måneder og derefter mindst 1 x årligt, samt ved ændring i behandling og ved eventuelle bivirkninger.

Vurdering af effekt og bivirkninger for bimekizumab vil følge retningslinjerne for DDS, og Medicinrådet vurderer derfor, at monitoreringen af effekt og bivirkninger for bimekizumab ikke adskiller sig fra monitoreringen af effekt og bivirkninger for de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

7.3 Kriterier for dosisreduktion og seponering

Behandling af moderat til svær plaque psoriasis er langvarig og fortsættes, såfremt behandlingen tolereres, og effekten vurderes at være tilfredsstillende. Behandling bør seponeres, hvis sygdomsaktiviteten over en længere periode er utilfredsstillende.

Af produktresuméet for bimekizumab fremgår det, at det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, hvor der ikke ses bedring efter 16 ugers behandling. Ligeledes skal behandlingen seponeres ved intolerable bivirkninger. Seponering skal vurderes i forbindelse med amning [3].



Produktresuméet for bimekizumab inkluderer ingen information vedrørende dosisreduktion.

Medicinrådet vurderer, at kriterierne for dosisreduktion og seponering er sammenlignelige med kriterierne for de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

7.4 Kriterier for skift af behandling

Skift af behandling bør overvejes ved insufficient effekt som angivet i afsnittet vedrørende seponering ovenfor. Ved manglende opfyldelse af de langsigtede behandlingsmål i længere periode anbefales skift til anden 2. generations immunmodulerende behandling (se yderligere i Medicinrådets behandlingsvejledning s. 5).

Behandlingskift vil blive monitoreret i Dermbio. Medicinrådet vurderer, at kriterierne for skift af behandling ikke adskiller sig fra kriterierne for de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

7.5 Sekventiel behandling

Som beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende moderat til svær psoriasis kan sekventiel behandling være en mulighed for patienter med enten primært eller sekundært svigt på igangværende behandling samt for patienter, som ophører med behandling pga. bivirkninger.

Bimekizumab har en anden virkningsmekanisme end andre IL17-hæmmere, idet bimekizumab udover IL-17A cytokiner også hæmmer IL-17F og IL17AF-cytokiner. Virkningen hos patienter med primær svigt på anti-IL-17 er dog ikke blevet undersøgt [3].

Medicinrådet vurderer, at der ikke er noget til hinder for, at bimekizumab kan indgå i sekventiel behandling på lige fod med de øvrige lægemidler i 2. behandlingslinje.

8. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver Medicinrådet sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over en relevant tidsperiode. Det kliniske sammenligningsgrundlag vil blive anvendt i en omkostningsanalyse, hvor de behandlingsrelaterede omkostninger estimeres og sammen med lægemiddelpriiserne afgør den kliniske rangering af lægemidlerne i lægemiddelrekommandationen.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger)
- En gennemsnitlig patient vejer 90 kg.



Det kliniske sammenligningsgrundlag for bimekizumab er angivet i Tabel 8-1. Det kliniske sammenligningsgrundlag for de øvrige ligestillede lægemidler kan ses i bilag 1.

Tabel 8-1. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 18 måneders behandling med bimekizumab for en gennemsnitlig patient med moderat til svær psoriasis uden ledgener og med en kropsvægt på 90 kg

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenlignende vedligeholdelsesdosis	Sammenligningsgrundlag
Bimekizumab	320 mg uge 0, 4, 8, 12 og 16	320 mg hver 8. uge	3760 mg

Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel i ressourceforbrug mellem de ligestillede lægemidler til 2. linjebehandling til patienter uden ledgener (bimekizumab, brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab og secukinumab) vurderet ud fra forundersøgelser, kontrolblodprøver, oplæring, kontrolbesøg, medicinudlevering samt injektionsmetode. Der er dog forskel i doseringshyppigheden mellem de ligestillede lægemidler, og på den baggrund udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse. I omkostningsanalysen vil patientens tidsforbrug ved selvadministration være den eneste ressource, der vurderes.

9. Referencer

1. 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.
2. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142–52.
3. European Medicines Agency. Produktresumé bimekizumab. 2021.
4. European Medicines Agency. Produktresumé secukinumab.
5. Dansk Dermatologisk Selskab. Guideline DDS 2. generations immunomodulatorisk behandling. 2021.



10. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psoriasis og psoriasis med ledgener

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Diljit Kaur Knudsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk dermatologisk selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Trine Høgsberg <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Sumangali Chandra Prasad <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Erik Bryld <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lone Skov <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Janne Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maija Bruun Haastrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakolog
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Eli Glückstadt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Andreas H. M. Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	31. januar 2022	<p>I vurderingen af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (afsnit 5.3.2) er det præciseret, at bimekizumab og secukinumab har en sammenlignelig sikkerhed målt på andelen af patienter, der oplever en alvorlig TEAE.</p> <p>I det kliniske sammenligningsgrundlag (bilag 1) er sammenligningsgrundlaget for secukinumab rettet til 6324 mg.</p>
1.0	7. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

12.1 Bilag 1. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler

Tabel 12-1. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 18 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med moderat til svær psoriasis uden ledgener og med en kropsvægt på 90 kg

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenlignende vedligeholdelsesdosis	Sammenligningsgrundlag
Bimekizumab	320 mg uge 0, 4, 8, 12 og 16	320 mg hver 8. uge	3760 mg
Brodalumab	210 mg uge 0, 1 og 2	210 mg hver 2. uge	8400 mg
Guselkumab	100 mg i uge 0 og 4	100 mg hver 8. uge	1025 mg
Ixekizumab	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12	80 mg hver 4. uge	1880 mg
Risankizumab	150 mg i uge 0 og 4	150 mg hver 12. uge	1075 mg
Secukinumab	300 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4	300 mg 1 gang om mdr.	6324 mg
Certolizumab pegol	400 mg i uge 0, 2 og 4	200 mg hver 2. uge	8400 mg
Infliximab	5 mg pr. kg legemsvægt i uge 0, 2 og 6	5 mg pr. kg legemsvægt hver 8. uge	4950 mg
Tildrakizumab	100 mg i uge 0 og 4	100 mg hver 12. uge	716,7 mg
Ustekinumab	Voksne (< 100 kg). 45 mg i uge 0 og 4 Voksne (> 100 kg). 90 mg i uge 0 og 4	Voksne (< 100 kg). 45 mg hver 12. uge Voksne (> 100 kg). 90 mg hver 12. uge	Voksne (< 100 kg). 322,5 mg Voksne (> 100 kg). 645 mg



12.2 Bilag 2. Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochrane risk of bias tool 2.0.

Tabel 12-2. Vurdering af risiko for bias - Reich et al., 2021, BE RADIANT, NCT03536884

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt respons system. Baslinekarakteristikken tyder på en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbeltblindet og randomiseret. Analyser af de relevante effektmål er foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Antallet af patienter med tilgængeligt data for hvert effektmål fremgår ikke i artiklen, men de statistiske analyser er foretaget på ITT-populationen, hvor patienter med missing data blev behandlet som non-responders
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Der er tale om veldefinerede effektmål, som vurderes at være målt korrekt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Sammenhold af artikel med information i studieprotokol viser, at primære og sekundære effektmål af interesse er ens. I studieprotokollen angives det, at resultater for TEAE og SAE skal justeres ift. mængden og varigheden (exposure) af intervention. I artiklen er resultaterne for TEAE og SAE dog ikke umiddelbart justeret men er opgjort for hvert enkelt behandlingsarm og ift. behandlingstidslængde. Dette vurderes ikke at medføre en betydende risiko for bias. Ved afslutning af studiet, efter afblænding, blev analyser udført af sponsor.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



12.3 Bilag 3. GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – bimekizumab sammenlignet med secukinumab til behandling af voksne patienter med moderat til svær plaque psoriasis, som er kandidater til 2. generations immunmodulerende behandling og ikke har ledgener?

Tabel 12-3. GRADE evidensprofil for det kliniske spørgsmål

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Bimeki-zumab	Secuki-numab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
PASI90, 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	319/373	275/370	1,2 (IA)	11,3 (5,8; 16,8)	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
PASI90, 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	186/215	261/354	1,2 (IA)	12,3 (5,9; 18,6)	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs), 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^c	Ingen	9/373	7/370	1,3 (0,5; 3;4),	0,5% (-1,6; 2,6)	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Bimeki-zumab	Secuki-numab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Alvorlige uønskede hændelser (SAEs), 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^c	Ingen	13/215	17/354	1,3 (0,6; 2,5)	1,2% (-2,7; 5,1)	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
PASI75, 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	348/373	337/370	1,0 (IA)	2,3 (-1,5; 6,1)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
PASI75, 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	196/215	301/354	1,1 (IA)	5,8 (0,6; 11,0)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Livskvalitet målt ved DLQI, andel patienter, der opnår DLQI 0/1, 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	293/373	273/370	1,1 (1,0; 1,2)	4,8 (-1,3; 10,8)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Livskvalitet målt ved DLQI, andel patienter, der opnår DLQI 0/1, 48 uger												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Bimeki-zumab	Secuki-numab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	173/215	260/354	1,1 (1,0; 1,2)	6,5 (-0,5; 13,5)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Livskvalitet målt ved DLQI, ændring fra baseline, 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^d	Ingen	373	370	IA	IA	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Livskvalitet målt ved DLQI, ændring fra baseline, 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^d	Ingen	215	354	IA	IA	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Behandlingsophør pga. manglende effekt, 16 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^d	Ingen	0/373	0/370	IA	0 (IA)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Behandlingsophør pga. manglende effekt, 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^d	Ingen	0/215	4/354	IA	-1,1 (IA)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Bimeki-zumab	Secukinumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	Lav	Ikke alvorlig ^a	Ingen	Ikke alvorlig ^b	Ingen	2/215	5/354	0,7 (0,1; 3,4)	-0,5 (-2,2; 1,3)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Kvalitet af den samlede evidens		⊕○○○ MEGET LAV ^e										

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da der ikke er angivet forskelle eller tilhørende konfidensintervaller

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.