

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ixekizumab til behandling af psoriasisartrit

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab, dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Handelsnavn	Taltz
Generisk navn	Ixekizumab
Firma	Eli Lilly A/S
ATC-kode	L04AC13
Virkningsmekanisme	Ixekizumab er et IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer selektiv protein interleukin-17A (IL-17A og IL-A/F) og inhiberer den inflammatoriske signalering, som kan føre til betændelse.
Administration/dosis	Gives subkutant, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.
EMA-indikation	Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD).
Godkendelsesdato	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	28637
Versionsnummer	1.0

*Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1*

### 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 ikkealvorlige 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. Ikkedokumenterbar merværdi:** Ikkedokumenterbar 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

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ARR	Absolut risikoreduktion
BSA	<i>Psoriasis-affected body surface area</i>
CI	<i>Confidence Interval</i> (konfidensinterval)
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DRS	Dansk Reumatologisk Selskab
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 Education System</i> )
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
mTSS	<i>modified Total Sharp Score</i>
MTX	Methotrexat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PASI75:	<i>Psoriasis Area Severity Index score på 75 procent</i>
PsA	Psoriasisartrit
RR	Relativ risiko
s.c.	Subkutan injektion
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund .....	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning .....	6
5	Databehandling.....	7
6	Klinisk merværdi .....	8
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	8
6.1.1	Gennemgang af studier .....	8
6.1.2	Resultater og vurdering .....	9
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1 - Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	13
6.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?.....	14
6.2.1	Gennemgang af studier .....	14
6.2.2	Resultater og vurdering .....	17
6.2.3	Evidensens kvalitet .....	18
6.3	Konklusion for klinisk spørgsmål 2 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?...	19
6.4	Konklusion klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	19
6.5	Konklusion klinisk spørgsmål 4 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab? .....	19
7	Andre overvejelser.....	20
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	20
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	20
11	Referencer.....	22
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	24
13.1	Cochrane Risk of Bias .....	24
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab ...	27

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ixekizumab er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (voksne patienter, der er kandidater til biologisk behandling). Den kliniske merværdi af ixekizumab vurderes i fire populationer:

- **bionaive** patienter med psoriasisartrit **uden** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bioerfarne** patienter med psoriasisartrit **uden** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bionaive** patienter med psoriasisartrit **med** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bioerfarne** patienter med psoriasisartrit **med** samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om ixekizumab anbefales som mulig standardbehandling til en eller flere populationer.

## 2 Baggrund

### *Psoriasisartrit*

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke altid) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1]. Patogenesen er en T-cellemediert inflammation af leddenes synovialmembraner, som også kan ramme rygsøjlen og senernes vedhæftning til knoglerne. Sygdommen betragtes som multifaktoriel og er betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [2].

PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer (som inflammation i senernes vedhæftning til knoglerne), hævede fingre eller tæer og negledystrofi [3]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem sygdommene PsA, reumatoid artrit og spondylartrit.

Der mangler validerede diagnosekriterier for PsA. Der er dog udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte i diagnoseprocessen. Diagnosen stilles på baggrund af en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud sammenholdt med serologi og biokemi [3].

Antallet af danskere, der har sygdommen PsA, er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Forekomsten estimeres dog at være mellem 0,04 og 0,1 % [3]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år og forekommer lige ofte hos mænd og kvinder.

### *Nuværende behandling*

Den nuværende behandling af patienter med psoriasisartrit er dels smertelindrende, dels sygdomsmodificerende. Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* eller DMARDs) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (under 5 led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat (MTX) ofte er førstevalg i dansk klinisk praksis [3]. Flere andre csDMARDs kan anvendes alene eller i kombination, men generelt er der manglende evidens for behandlingseffekt [3].

Ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, evt. i kombination med lokal steroidbehandling i påvirkede led [1], kan biologisk behandling indledes. Kriterierne for at indlede biologisk behandling omfatter sygdomsaktivitet

og fravær af kontraindikationer. Beslutning om igangsættelse skal træffes i samarbejde med speciallæger i reumatologi [3].

I Danmark benyttes TNF-alfahæmmerne infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Desuden benyttes ustekinumab, som er et monoklonalt antistof mod interleukin-12 og interleukin-23 samt secukinumab, der er et monoklonalt antistof mod interleukin-17A.

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin-17A. Interleukin-17A er et pro-inflammatorisk cytokin produceret af T-hjælper celler, som tiltrækker immunforsvarets celler. Interleukin-17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og interleukin-1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, deriblandt psoriasis.

Ixekizumab blev i 2016 godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis, og i 2017 blev indikationen udvidet til også at dække PsA [4].

Den anbefalede dosering for patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis er en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 4. uge. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis anbefales en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 2. uge op til uge 12, hvorefter en dosis på 80 mg gives hver 4. uge.

Ixekizumab gives som subkutan injektion (s.c.), og patienter kan oplæres i at give sig selv behandlingen, hvis det skønnes forsvarligt af behandlende læge. Hver injektionssprøjte er forfyldt og indeholder 80 mg.

### 3 Metode

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

Ansøgers ansøgning opfylder ikke den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet den 25. april 2018. Ansøgningen afviger på følgende områder:

- Klinisk spørgsmål 3 og 4 er ikke besvaret, da der ikke findes ixekizumab-studier i de relevante populationer (patienter med moderat til svær plaque psoriasis).

### 4 Litteratursøgning

Ansøger har den 4. juni 2018 gennemført en systematisk litteratursøgning som efterspurgt i protokollen (jf. appendiks til den endelige ansøgning). Søgningen resulterede i inklusionen af et enkelt studie, der opfylder inklusionskriterierne for klinisk spørgsmål 1 og fire studier, der opfylder inklusionskriterierne for klinisk spørgsmål 2. Ansøger har ikke identificeret relevante studier for klinisk spørgsmål 3 og 4.

#### Data vedr. klinisk spørgsmål 1:

- SPiRiT-P1 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der sammenligner ixekizumab og adalimumab overfor placebo ved behandling af bionave patienter med en opfølgningstid på 24 uger [5,6].

#### Data vedr. klinisk spørgsmål 2:

- SPIRIT-P2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af ixekizumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 24 uger [7].
- FUTURE2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på hhv. 24 uger [8] 52 uger [9].
- FUTURE 3 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 52 uger [10].
- FUTURE 5 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 52 uger [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 pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. 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 effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

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

- Ansøger anvender data fra SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-studierne til besvarelse af de kliniske spørgsmål, der vedrører patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (klinisk spørgsmål 1 og 2). Studierne inkluderer patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, men andelen med plaque psoriasis er lav (henholdsvis 13,8 % og 10,5 %). Fagudvalget vurderer, at studierne kan anvendes til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 og 2, fordi langt størstedelen af patienterne ikke har samtidig moderat til svær plaque psoriasis.
- Da der ikke findes direkte sammenlignende studier af ixekizumab og secukinumab, har ansøger lavet en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode, med placebo som samme alternative komparator, til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget vurderer, at dette er forsvarligt.
- Ansøger har indsendt data på PASI75 ved klinisk spørgsmål 1 og 2. Jf. protokollen ønsker fagudvalget dog kun dette effektmål belyst ved spørgsmål 3 og 4. Fagudvalget vurderer, at analyserne af PASI75 også er relevante ved klinisk spørgsmål 1 og 2.

- Ansøger har indsendt upublicerede data vedr. effektmålene mTSS og PASI75, fagudvalget har dog vurderet, at de publicerede data for disse effektmål er mere relevante [6]. Vedr. mTSS anvender ansøger data baseret på *non-response imputation*<sup>1</sup>, mens de publicerede data er baseret på *observed cases*<sup>2</sup>. For effektmålet PASI75 anvender ansøger data for hele populationen, mens de publicerede resultater er baseret på populationen med et *psoriasis-affected body surface area (BSA) ≥ 3 %*.
- Ansøger har ikke leveret data på den samlede SF-36-score, men kun på den fysiske komponent af scoren. Fagudvalget har derfor ikke vurderet dette effektmål, men udelukkende vurderet livskvalitet på baggrund af HAQ-DI

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med adalimumab, giver **ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (lav evidenskvalitet).

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

**SPIRIT-P1:** SPIRIT-P1 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie publiceret i to artikler fra hhv. 2017 og 2018 [5,6]. Studiet har fire behandlingsarme, hvoraf to arme udgør grundlaget for vurderingsrapporten: en behandlingsarm (n=107), hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 4. uge og en arm (n=101), hvor patienterne fik adalimumab 40 mg hver 2. uge. Patienterne blev randomiseret til en af de fire arme i ratioen 1:1:1:1, hvor patienter med ixekizumab startede behandlingen med 160 mg ved uge 0. Data blev analyseret efter intention-to-treat (ITT)-princippet på baggrund af opfølgning ved behandlingsuge 12 og 24.

Relevante effektmål for vurderingsrapporten inkluderer følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24 vs. Placebo
- Andelen af patienter med *Psoriasis Area Severity Index score* på 75 procent (PASI 75)
- Ændring i HAQ-DI fra baseline
- Ændring i mTSS fra baseline
- Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
- Behandlingsophør grundet manglende effekt.

##### *Population*

Tabel 1 indeholder udvalgte baselinekarakteristika for de to relevante studiearme fra SPIRIT-P1 med ixekizumab hver fjerde uge og adalimumab hver anden uge.

<sup>1</sup> Deltagere med missing data klassificeres som *non-responders*.

<sup>2</sup> Deltagere med missing data udgår af analysen.



**Tabel 1. Baseline karakteristika for studiepopulationer i SPIRIT-P1**

	Ixekizumab (n=107)	Adalimumab (n=101)
Alder i år <i>gennemsnit ± SD</i>	49,1 ± 10,1	48,6 ± 12,4
Mænd <i>n (procent)</i>	45 (42,1)	51 (50,5)
År siden PsA diagnose <i>gennemsnit ± SD</i>	6,2 ± 6,4	6,9 ± 7,5
Psoriasis ved baseline ifølge investigator <i>n (procent)</i>	100 (93,5)	97 (96,0)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 % <i>n (procent)</i>	73 (73,0)	68 (72,3)
Hævede led <i>gennemsnit ± SD</i>	11,4 ± 8,2	9,9 ± 6,5
DAS28-CRP <i>gennemsnit ± SD</i>	5,0 ± 1,0	4,9 ± 1,0

Fagudvalget finder, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

### 6.1.2 Resultater og vurdering

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

#### *American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)*

De anvendte data i tabel 2 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 39 (38,6 %) patienter respons målt ved ACR50, mens 43 (40,2 %) patienter havde respons i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

**Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	15 procentpoint	1,6 [-11,7;14,9] procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	1,04 [0,74;1,46]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. ACR50 (lav evidenskvalitet) idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

*Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)*

De anvendte data i tabel 3 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 2 (2,0 %) patienter behandlingsophør grundet uønskede hændelser, mens 2 (1,9 %) patienter havde behandlingsophør af denne grund i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-0,1 [-3,8;3,6] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	0,94 [0,14;6,58]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effekt forskel indikerer en klinisk merværdi

*Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)*

De anvendte data i tabel 4 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 0 (0,0 %) patienter behandlingsophør grundet manglende effekt, mens 2 (1,9 %) patienter havde behandlingsophør af denne grund i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet manglende effekt**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		1,9 [-0,7;4,4] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	Ikke rapporteret
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

*Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)*

De anvendte data i tabel 5 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling.

For HAQ-DI er data i ansøgningen opgjort som en ændring på  $\geq 0,35$  fra baseline. I protokollen har fagudvalget defineret en ændring på  $\geq 0,22$  som et respons. Dette har betydning for fortolkningen af data for hver enkelt studiearm, men ingen betydning for den komparative analyse af forskelle mellem studiearmene.

For adalimumab-gruppen (n=89) havde 44 (49,4 %) patienter positiv respons på  $\geq 0,35$  point målt ved HAQ-DI, mens 49 (49,0 %) patienter havde respons i ixekizumab-gruppen (n=100). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: HAQ-DI**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-0,4 [-14,7;13,8] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,99 [0,74;1,32]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. HAQ-DI (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effekt forskel indikerer en klinisk merværdi.

*Modified Total Sharp Score (mTTS) (vigtig)*

De anvendte data i tabel 6 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 93 (91,6 %) patienter ingen progression målt ved mTTS, mens 89 (83,0 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=107) ikke havde progression. Den absolutte forskel indikerer, at patienter på adalimumab klarer sig bedre end patienterne på ixekizumab, dog med et bredt konfidensinterval. Den relative forskel indikerer en negativ merværdi af ixekizumab med en øvre konfidensgrænse på 1,00.

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: mTTS**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-9,0 [-18,0;0,0] procentpoint Udregnet af Medicinrådets sekretariat
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,90 [0,82;1,00] Udregnet af Medicinrådets sekretariat
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. mTTS (lav evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte forskel er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, og den relative forskel viser ikke en tydelig forskel.

#### *Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)*

De anvendte data i tabel 7 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling frem for de 52 ugers behandling, der blev behandlet i protokollen.

For adalimumab-gruppen (n=68) opnåede 37 (54,4 %) patienter reduktion i PASI75, mens 52 (71,2 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=73) opnåede reduktion. Den absolutte forskel er på 17 %, hvilket indikerer, at ixekizumab har en klinisk merværdi på dette effektmål, dog med brede konfidensintervaller. Den relative forskel viser, at ixekizumab har en merværdi i forhold til adalimumab.

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		17,0 [3,0;33,0] procentpoint Udregnet af Medicinrådets sekretariat
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	1.31 [1.01, 1.70] Udregnet af Medicinrådets sekretariat
	Ingen merværdi	LL < 1,00	
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **en lille klinisk merværdi** vedr. PASI75 (moderat evidens kvalitet) idet den absolutte forskel viser merværdi, og den relative forskel indikerer en lille merværdi, da den nedre konfidensgrænse overstiger 1,00, men ikke 1,11.

### Alvorlige infektioner (vigtig)

De anvendte data i tabel 8 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) fik 2 (2,0 %) patienter alvorlige infektioner, mens 1 (0,9 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=107) fik alvorlige infektioner. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige infektioner**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,0 [-4,3;2,2] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	0,47 [0,04;5,13]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. alvorlige infektioner (lav evidens kvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

#### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er generelt nedgraderet på grund af "inconsistency", fordi der kun er ét studie til vurdering af spørgsmålet. Derudover er der for alle effektmål nedgraderet på grund af "imprecision", da konfidensintervallerne er brede og både inkluderer en eventuel positiv og en eventuel negativ merværdi.

#### 6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1 - Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Fagudvalget vurderer samlet, at ixekizumab sammenlignet med adalimumab, giver **ingen klinisk merværdi** til bionave patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (lav evidens kvalitet).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
ACR50	Kritisk	Ingen
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ingen
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ingen
HAQ-DI	Vigtig	Ingen
mTSS	Vigtig	Ingen
PASI75	Vigtig	Lille
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ingen
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>

## 6.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med secukinumab, giver **ingen klinisk merværdi** til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (meget lav evidenskvalitet).

### 6.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har anvendt data fra tre studier vedrørende secukinumab [8–11], og til effektmål, hvor data fra mere end et af disse studier indgår, er data først syntetiseret ved hjælp af metaanalyser (Mantel-Haenszel metoden), hvorefter de indgik i en indirekte sammenligning med ixekizumab (Bucher's metode). Der blev ikke fundet studier af secukinumab i en udelukkende bioerfaren population, og resultater vedrørende secukinumab er derfor baseret på data fra subpopulationer i de inkluderede studier.

#### Karakteristika

**SPIRIT-P2:** SPIRIT-P2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [7]. I studiet indgår tre behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=122), hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 4. uge, og en kontrolarm (n=118), hvor patienterne fik placebo. Patienterne i studiet havde alle været i behandling med TNF-inhibitor og havde enten haft utilstrækkelig effekt eller intolerans. Ved uge 16 fik patienter med utilstrækkelig effekt "rescue therapy", og ved uge 16/24 (afhængigt af respondentstatus) blev placebo-behandlede patienter rerandomiseret til en af to ixekizumab doser.

Følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet er relevante effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24
- Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
- Behandlingsophør grundet manglende effekt
- Ændring i HAQ-DI fra baseline
- Andelen af patienter med PASI75.

**FUTURE2:** FUTURE 2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [8,9]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=100),

hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=98), hvor patienter fik placebo. Studiets blinde fase var 24 uger. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab ved uge 16 eller 24. Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=33 i behandlingsarmen og n=35 i kontrolarmen), er relevante effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons
- Andelen af patienter med PASI75-respons.

FUTURE3: FUTURE 3 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [10]. I studiet indgår tre behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=139), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=137), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=44 i behandlingsarmen og n=44 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24.

FUTURE5: FUTURE5 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [11]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=222), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=332), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=68 i behandlingsarmen og n=98 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24.

#### *Population*

Tabel 9 indeholder udvalgte baselinekarakteristika for de to relevante arme i SPIRIT-P2 med ixekizumab 80 mg hver 4. uge og placebo.

**Tabel 9. Baselinekarakteristika for studiepopulationer i SPIRIT-P2**

	Ixekizumab (n=122)	Placebo (n=118)
Alder i år <i>Gennemsnit ± SD</i>	52,6 ± 13,6	51,5 ± 10,4
Mænd <i>n (%)</i>	63 (52)	56 (47)
År siden PsA diagnose <i>Gennemsnit ± SD</i>	11,0 ± 9,6	9,2 ± 7,3
Psoriasis ved baseline <i>n (%)</i>	118 (97)	108 (92)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3% <i>n (%)</i>	68 (56)	67 (57)
Hævede led af 66 led <i>Gennemsnit ± SD</i>	13,1 ± 11,2	10,3 ± 7,4
DAS28-CRP <i>Gennemsnit ± SD</i>	5,1 ± 1,1	5,0 ± 1,1

Tabel 10 indeholder baselinekarakteristika for de to relevante arme i henholdsvis FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5 med secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt og placebo.

Baselinekarakteristika er for den samlede population, dvs. både bionave og -erfarne patienter. Studierne definerer bioerfarne patienter, som dem der tidligere har fejlet på en eller flere TNF-hæmmere. For alle tre studier er der taget højde for tidligere brug af TNF-hæmmere i randomiseringen, hvilket betyder, at fordelingen af patienter på betydende variable bør være den samme i den samlede population som i subpopulationerne af bioerfarne patienter.

**Tabel 10. Baselinekarakteristika for studiepopulationer i FUTURE studierne.**

	FUTURE2		FUTURE3		FUTURE5	
	Secukinumab (n=100)	Placebo (n=98)	Secukinumab (n=139)	Placebo (n=137)	Secukinumab (n=222)	Placebo (n=332)
Alder i år <i>Gennemsnit ± SD</i>	46,9 ± 12,6	49,9 ± 12,5	49,3 ± 12,9	50,1 ± 12,6	48,9 ± 12,8	49,0 ± 12,1
Mænd <i>n (%)</i>	51 (51)	39 (40)	67 (48,2)	59 (43,1)	108 (48,6)	161 (48,5)
År siden PsA diagnose <i>Gennemsnit ± SD</i>	-	-	8,3 ± 9,2	6,6 ± 6,9	6,7 ± 8,3	6,6 ± 7,6
Psoriasis ved baseline <i>n (%)</i>	-	-	-	-	-	-
BSA ≥ 3% <i>n (%)</i>	41 (41)	43 (44)	62 (44,6)	59 (43,1)	110 (49,5)	162 (48,8)
Hævede led af 76 led <i>Gennemsnit ± SD</i>	11,2 ± 7,8	12,1 ± 10,7	8,9 ± 6,4	10,3 ± 8,6	10,0 ± 8,0	11,7 ± 10,8
DAS28-CRP <i>Gennemsnit ± SD</i>	4,8 ± 1,0	4,7 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,7 ± 1,1	4,5 ± 1,0	4,6 ± 1,1



Fagudvalget finder, at der for de fire studier (tabel 9 og 10) ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

## 6.2.2 Resultater og vurdering

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

### *American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)*

De anvendte data i tabel 11 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling. Resultaterne er baseret på en indirekte sammenligning mellem ixekizumab (SPIRIT-P2) og secukinumab (subgrupper af bioerfarne patienter i FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5).

**Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	15 procentpoint	19,7 % [-11.0 %; 100.0 %]	
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	1,68 [0,62;4,58]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

For secukinumab-gruppen, der indgår i metaanalysen (n=145), opnåede 42 (29,0 %) patienter et ACR50-respons, mens 43 (35,2 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=122) opnåede respons. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. ACR50 sammenlignet med secukinumab (meget lav evidens kvalitet).

### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)*

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

### *Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)*

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

### *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)*

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. HAQ-DI. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

#### *Modified Total Sharp Score (mTSS) (vigtig)*

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. mTSS. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

#### *Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)*

De anvendte data i tabel 12 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling. Resultaterne er baseret på en indirekte sammenligning mellem ixekizumab (SPIRIT-P2) og secukinumab (subgruppe af bioerfarne patienter i FUTURE2).

**Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-32.4 % [-59.8 %; 100.0 %]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,49 [0,06;3,70]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

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

For secukinumab-gruppen (n=11) opnåede 7 (63,6 %) patienter et PASI75-respons, mens 38 (55,9 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=68) opnåede respons. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. PASI75 sammenlignet med secukinumab (meget lav evidens kvalitet).

#### *Alvorlige infektioner (vigtig)*

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. alvorlige infektioner. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

### 6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er generelt nedgraderet på grund af "inconsistency", fordi der kun er ét studie vedr. ixekizumab til vurdering af spørgsmålet. Derudover er der for alle effektmål nedgraderet på grund af "indirectness", da der er tale om indirekte sammenligninger, og for "imprecision", da konfidensintervallerne er brede og både inkluderer merværdi og negativ merværdi.

### 6.3 Konklusion for klinisk spørgsmål 2 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med secukinumab, giver **ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget har kun modtaget anvendelige data på det kritiske effektmål ACR50 og på det vigtige effektmål PASI75, som begge er vurderet til at have ingen klinisk merværdi. Ansøger har udført et studie med de relevante effektmål, men det har ikke været muligt at finde resultater for komparator for alle effektmål. For de øvrige effektmål, vurderer fagudvalget på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 til dels kan overføres til denne population af bioerfarne patienter. Fagudvalget vurderer, at der generelt må forventes en dårligere effekt af lægemidlerne for bioerfarne patienter, men forventer ikke, at dette påvirker effektforskellene mellem lægemidlerne.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
ACR50	Kritisk	Ingen
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ikkedokumenterbar
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ikkedokumenterbar
HAQ-DI	Vigtig	Ikkedokumenterbar
mTSS	Vigtig	Ikkedokumenterbar
PASI75	Vigtig	Ingen
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ikkedokumenterbar
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>

### 6.4 Konklusion klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionative patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Da det ikke har været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse for klinisk spørgsmål 3, kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at ixekizumab har EMA-indikationen ”moderat til svær plaque psoriasis” samt at ixekizumab sammenlignet med adalimumab har en lille merværdi på PASI75 i klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 kan overføres til denne population, og konkluderer derfor, at ixekizumab har **ingen merværdi** sammenlignet med adalimumab til bionative patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

### 6.5 Konklusion klinisk spørgsmål 4 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

For klinisk spørgsmål 4 har det ikke været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse. Dermed kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at ixekizumab har EMA-indikationen ”moderat til svær plaque psoriasis”. Fagudvalget vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 og 2 kan

overføres til denne population, og konkluderer derfor, at ixekizumab har **ingen merværdi** sammenlignet med secukinumab til bioerfarne patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderligere overvejelser vedrørende vurderingen af ixekizumab.

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

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionæive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionæive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

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

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionæive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionæive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Den eksisterende behandlingsvejledning er opdelt på seks populationer, og der skelnes ikke her mellem bionæive og bioerfarne patienter:

- **Population 1 (P1):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis.
- **Population 2 (P2):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende uveitis.

- **Population 3 (P3):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom.
- **Population 4 (P4):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis.
- **Population 5 (P5):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende uveitis.
- **Population 6 (P6):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom.

Adalimumab og infliximab er anbefalet til patienter, hvor uveitis er en del af sygdomsspektret (P2 og P5), mens adalimumab, infliximab, golimumab og ustekinumab er anbefalet til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme (P3 og P6). På baggrund af de tilgængelige kliniske studier samt fagudvalgets kliniske erfaring vurderer fagudvalget, at ixekizumab kan indgå i behandlingsvejledningen som mulig 1. linjebehandling til P1 og P4.

## 11 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis ( PsA ). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Deleuran BW, Salome K, Horn HC, Kowalski MR, Loft AG, Madsen OR, et al. National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis. 2018.
4. Eli Lilly. Foreløbig ansøgning for Ixekizumab til psoriasisartrit. 2018;
5. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–77.
6. Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of th. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
7. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–27.
8. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9999):1137–46.
9. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713–7.
10. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47.
11. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpfu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890–7.

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

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor	Region Nordjylland
Hanne M. Lindegaard Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
Thomas Adelsten Uddannelsesansvarlig overlæge	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Dankier Professor, overlæge, dr.med., ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
Anett Brøgger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	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>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Jane Skov og Nicoline Kerzel Duel (projektdeltagere) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Ilse Linde (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

## 13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 13.1 Cochrane Risk of Bias

#### SPIRIT-P1

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was performed centrally via an interactive voice response system based on a computer-generated randomisation code, with stratification by country and by prior/current/no use of conventional (non-biologic) disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)”</i> .
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was performed centrally via an interactive voice response system based on a computer-generated randomisation code, with stratification by country and by prior/current/no use of conventional (non-biologic) disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)”</i> .
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Because the different randomised treatments used distinct schedules and distinguishable prefilled syringes, a double-dummy design with Q2W dosing was employed to conceal treatment allocation. (...) The investigators, study personnel and patients were blinded to the Inadequate Response criteria”</i> .
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Because the different randomised treatments used distinct schedules and distinguishable prefilled syringes, a double-dummy design with Q2W dosing was employed to conceal treatment allocation. (...) The investigators, study personnel and patients were blinded to the Inadequate Response criteria”</i> .
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing data imputed as NRI”</i> .
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Resultater for præspecificerede effektmål er rapporteret.
Other bias	<i>Low risk</i>	



**SPIRIT-2**

<b>Risk of bias domæne</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was facilitated by a computer-generated random sequence with stratification by country and TNF inhibitor experience”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was facilitated by a computer-generated random sequence with stratification by country and TNF inhibitor experience”.</i>
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Efficacy and health outcomes were analysed with the intention-to-treat population defined as all patients who were randomly assigned”.</i>  <i>“Patients who had missing data, who were deemed inadequate responders at week 16, or who discontinued treatment early were imputed as nonresponders”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

**FUTURE 2**

<b>Risk of bias domæne</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment. Doses were provided in identical prefilled syringes supplied by Novartis”.</i>
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“For week 24 analyses of binary variables, patients who switched from placebo to secukinumab at week 16 because of non-response were imputed as nonresponders at week 24 (early escape penalty). Week 16 non-responders in the secukinumab groups were also imputed as non-responders at week 24. Patients with missing data or who had discontinued treatment early were imputed as non-responders”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

**FUTURE 3**

<b>Risk of bias domæne</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Performance bias	<i>Unclear</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Detection bias	<i>Unclear</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values, including those due to discontinuation of study treatment, were imputed as failures to achieve the given response (nonresponses). Also, patients who did not achieve response based on joint count at week 16 were imputed as nonresponders at week 20 and week 24 (rescue penalty)”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

**FUTURE 5**

<b>Risk of bias domæne</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Performance bias	<i>Unclear</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Detection bias	<i>Unclear</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values and placebo patients rescued at week 16 were imputed as non-responders for binary endpoints (rescue penalty), linear extrapolation was applied for radiographic data (if baseline and week 16 values were available) and the missing at random assumption of the MMRM analysis was applied for continuous endpoints”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

## 13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab

*Klinisk spørgsmål 1 - bionave patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
American College of Rheumatology response 50 % (ACR50)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	43/107 (40.2%)	39/101 (38.6%)	<b>RR 1.04</b> (0.74 to 1.46)	<b>15 more per 1.000</b> (from 100 fewer to 178 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	2/107 (1.9%)	2/101 (2.0%)	<b>RR 0.94</b> (0.14 to 6.58)	<b>1 fewer per 1.000</b> (from 17 fewer to 110 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet manglende effekt												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	2/107 (1.9%)	0/101 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	49/100 (49.0%)	44/89 (49.4%)	<b>RR 0.99</b> (0.74 to 1.32)	<b>5 fewer per 1.000</b> (from 129 fewer to 158 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Modified Total Sharp Score (mTTS)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	89/107 (83.2%)	93/101 (92.1%)	<b>RR 0.90</b> (0.82 to 1.00)	<b>92 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 166 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	52/73 (71.2%)	37/68 (54.4%)	<b>RR 1.31</b> (1.01 to 1.70)	<b>169 more per 1.000</b> (from 5 more to 381 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige infektioner												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	1/107 (0.9%)	2/101 (2.0%)	<b>RR 0.47</b> (0.04 to 5.13)	<b>10 fewer per 1.000</b> (from 19 fewer to 82 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

*Explanations*

a. Kun ét studie.

b. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer både merværdi og negativ merværdi.

c. Det er ikke muligt at beregne den relative risiko, da adalimumab-armen ikke inkluderer nogen events. CI for den absolutte effektforskel er bredt og inkluderer både merværdi og negativ merværdi.

*Klinisk spørgsmål 2 - bioerfarne patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
American College of Rheumatology response 50 % (ACR50)												
4	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	43/122 (35.2%)	42/145 (29.0%)	<b>RR 1.68</b> (0.62 to 4.58)	<b>197 more per 1.000</b> (from 110 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75)												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>d</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	38/68 (55.9%)	7/11 (63.6%)	<b>RR 0.49</b> (0.06 to 3.70)	<b>325 fewer per 1.000</b> (from 598 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

*Explanations*

- a. Kun et studie vedr. ixekizumab indgår i den indirekte sammenligning.
- b. Sammenligningen af ixekizumab og secukinumab er indirekte.
- c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer både merværdi og negativ merværdi.
- d. Kun et studie vedr. både ixekizumab og secukinumab indgår i den indirekte sammenligning.