

# Medicinrådets vurdering vedrørende ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	28. april 2021
-------------------------	----------------

<b>Dokumentnummer</b>	111841
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>7</b>
3.1	Rygsøjlegigt.....	7
3.2	Ixekizumab.....	8
3.3	Nuværende behandling.....	9
<b>4.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>10</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur.....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier.....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	25
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	26
5.2.1	Litteratur.....	26
5.2.2	Databehandling og analyse.....	29
5.2.3	Evidensens kvalitet.....	30
5.2.4	Effektestimater og kategorier.....	30
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	38
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>41</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>43</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>45</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>46</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias.....	46
	Bilag 2: GRADE.....	49

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer på baggrund af en direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab, at den samlede værdi af ixekizumab til biologisk behandlingsnaive patienter med ankyloserende spondylitis (AS) **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Den direkte sammenligning viser for det kritiske effektmål sygdomsaktivitet, at der er ingen klinisk betydende effektforskel mellem de to behandlinger, mens værdien for det kritiske effektmål bivirkninger ikke kan kategoriseres. Dog viser data, at det kun er få patienter, der stopper behandlingen med hhv. ixekizumab og adalimumab, at lægemidlernes bivirkningsprofiler fremstår sammenlignelige, hvad angår sværhedsgrad og håndtering, og at de rapporterede bivirkninger generelt er acceptable. Værdien for det kritiske effektmål livskvalitet kan ikke kategoriseres. Her foreligger der kun data på ét af de tre ønskede delmål; SF-36 – den fysiske komponent summary, som viser, at den absolutte forskel mellem ixekizumab og adalimumab ikke er af klinisk betydning. På baggrund af det sparsomme datagrundlag, kan Medicinrådet dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet livskvalitet. Medicinrådet er enig i fagudvalgets bemærkning om, at det er problematisk, at der kun foreligger data på ét af de tre ønskede livskvalitetsdelmål, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på. Slutteligt viser data, at der ikke er en klinisk betydende effektforskel mellem lægemidlerne, hvad angår behandlingsophør grundet manglende effekt.

På baggrund af den direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab samt fagudvalgets kliniske erfaring med ixekizumab ved andre gigtsygdomme finder Medicinrådet det sandsynligt, at der ikke er forskel mellem ixekizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med AS.

Medicinrådet vurderer på baggrund af en indirekte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab, at den samlede værdi af ixekizumab til biologisk behandlingsnaive patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA) **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Der er kun komparative analyser for deleffektmålene *ASAS40* og *BASDAI50* under effektmålet sygdomsaktivitet samt *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* under effektmålet bivirkninger. Ved den indirekte sammenligning for det kritiske effektmål sygdomsaktivitets to delmål medfører de brede konfidensintervaller, at værdien ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder, men at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår sygdomsaktivitet. For det kritiske effektmål bivirkninger kan værdien ligeledes ikke kategoriseres på baggrund af den indirekte sammenligning. Dog viser data, at det kun er få patienter, der stopper behandlingen med hhv. ixekizumab og adalimumab, at lægemidlernes bivirkningsprofiler fremstår sammenlignelige, hvad angår sværhedsgrad og håndtering, og at de rapporterede bivirkninger generelt er acceptable. På det kritiske effektmål livskvalitet foreligger der ikke data til en indirekte sammenligning, men en naiv sammenligning har været mulig på ét af de tre ønskede delmål; SF-36 – den fysiske komponent summary. Den naive sammenligning tyder på, at den forbedring, der opnås ved behandling med enten ixekizumab eller adalimumab sammenlignet med placebo, er sammenlignelig. På baggrund af det sparsomme



datagrundlag kan Medicinrådet dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet livskvalitet. Medicinrådet er enig i fagudvalgets bemærkning om, at det er problematisk, at der kun foreligger data på ét af de tre ønskede livskvalitetsdelmål, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på. Slutteligt foreligger der ikke data til en indirekte sammenligning for effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt, men der var ingen tilfælde heraf i studiet ved behandling med ixekizumab.

På baggrund af den indirekte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab samt fagudvalgets kliniske erfaring med ixekizumab ved andre gigtsygdomme finder Medicinrådet det sandsynligt, at der ikke er forskel mellem ixekizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AS:</b>	Ankyloserende spondylitis
<b>ASAS:</b>	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
<b>ASAS40:</b>	<i>Assessment in SpondyloArthritis international Society 40 %</i>
<b>ASDAS:</b>	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
<b>AxSpA:</b>	Rygøjlegigt/Aksial spondylartrit
<b>BASDAI50:</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50 %</i>
<b>bDMARD:</b>	Biologisk <i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CRP:</b>	C-reaktivt protein
<b>csDMARD:</b>	Konventionelt syntetisk <i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
<b>CSR:</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>IL:</b>	Interleukin
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>Nr-axSpA:</b>	Non-radiografisk aksial spondylartrit
<b>NSAID:</b>	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
<b>RADS:</b>	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SF-36:</b>	<i>Short Form 36</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TNF:</b>	<i>Tumor necrosis factor</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af ixekizumab til rygsøjlegigt er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Eli Lilly. Medicinrådet modtog ansøgningen den 28. januar 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har ixekizumab sammenlignet med adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med ankyloserende spondylitis (AS)?
2. Hvilken værdi har ixekizumab sammenlignet med adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA)?

### 3.1 Rygsøjlegigt

Rygsøjlegigt eller aksial spondylartrit (axSpA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, som primært viser sig ved smerter og stivhed i rygsøjlen og leddene mellem korsbenet og hoftebenene i bækkenet (sacroiliacaleddene), særligt om morgenen eller om natten. Smerterne er tilbagevendende og mindskes ved bevægelse. Sygdommen er især karakteriseret ved inflammation, hvor sener, ledbånd og ledkapsler hæfter på knoglerne [1,2]. De strukturelle skader, som sygdommen medfører, er progressive og irreversible og medfører tiltagende bevægelsesindskrænkning i rygsøjlen med øget risiko for fraktur i rygsøjlen og senere udvikling af osteoporose [3]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd og hos yngre (< 45 år) [2]. Sygdommen er kendetegnet ved varierende grad af inflammation påvist radiologisk eller ved MR-scanning [4].

Udover rygsmerter kan rygsøjlegigt også give ekstra-aksiale symptomer karakteriseret ved hævelse, smerter og/eller stivhed i perifere led, herunder skulder-, knæ- og fodled. Derudover kan patienter udvikle symptomer fra andet end led, bl.a. psoriasis, regnbuehindebetændelse (anterior uveitis) eller inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom og colitis ulcerosa) [2]. Regnbuehindebetændelse ses hos ca. 30-40 % af patienterne med rygsøjlegigt og inflammatorisk tarmsygdom hos ca. 6 % [4].

Rygsøjlegigt opdeles i to grupper: ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA). Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen AS (modificerede New York-kriterier for AS) [5]. Ved nr-axSpA er radiologiske fund ikke obligatoriske, og patienterne diagnosticeres med nr-axSpA, hvis de opfylder ASAS's (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) kriterier for axSpA [6], men ikke opfylder de modificerede NY-kriterier for AS [2,4]. Nr-axSpA med objektive tegn på inflammation (MR påvist eller forhøjet C-reaktivt protein (CRP)) opfattes generelt som præradiografisk AS, og der vil typisk være MR-påviselige tegn på inflammation i rygsøjlen eller sacroiliacaleddene [4].





Årsagen til rygsøjlegigt kendes ikke, men sygdommen skyldes formentlig et komplekst samspil mellem genetisk disposition (f.eks. visse vævstyper) og miljøfaktorer. Mange af de gener, der er associeret med rygsøjlegigt, er også associeret med tarmbetændelse, psoriasis og uveitis [2].

På grund af det komplekse sygdomsbillede stilles diagnosen optimalt i et samarbejde mellem reumatologer, radiologer og evt. andre speciallæger – særligt hos patienter, hvor symptomer, kliniske fund og/eller den radiologiske beskrivelse er vanskelig at tolke. Diagnosticeringsen af AS og nr-axSpA er forbundet med nogen usikkerhed, hvorfor det er vigtigt, at diagnoserne belyses ved MR/røntgenundersøgelse for at vurdere, om patienterne har AS, nr-axSpA, eller om symptomerne skyldes andre årsager [2].

## 3.2 Ixekizumab

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin (IL)-17A. IL-17A er et proinflammatorisk cytokin produceret af T-hjælpeceller, som tiltrækker immunforsvarets celler. IL-17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og IL-1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, heriblandt rygsøjlegigt. Patienter med rygsøjlegigt har øget antal af IL-17A-producerende celler i blodet og øgede niveauer af IL-17 i serum og synovium. Neutralisering af IL-17A har vist sig at hæmme de patologiske cellulære ændringer og nedsætte sygdomsaktiviteten hos patienter med rygsøjlegigt [7].

Ixekizumab har følgende indikation til rygsøjlegigt hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)):

### ***Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)***

*Taltz er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.*

### ***Non-radiografisk aksial spondylartrit***

*Taltz er indiceret til behandling af aktiv nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR) scanning, der ikke har responderet tilstrækkeligt på nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).*

Ixekizumab gives subkutant, og den anbefalede dosis er 160 mg (2 x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Ixekizumab blev i 2016 godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis og i 2017 til psoriasisartrit [8].



### 3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer som beskrevet i afsnit 3.1. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt eventuel medicinsk behandling kan påbegyndes [9]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [10].

Behandlingsalgoritmen omfatter information om sygdommen til patienter og pårørende samt træning og fysioterapi. Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af rygsøjlegigt med DMARD, omend det er tilfældet hos patienter med perifere ledmanifestationer [2].

Hvis der er betydelig sygdomsaktivitet på trods af træning og NSAID-behandling, og andre årsager til manglende behandlingseffekt er udelukket, kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs)) indledes. Betydelig sygdomsaktivitet er defineret som *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)  $\geq 2,1$*  eller *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) samlet score  $\geq 40$*  (fra 0-100) i vedvarende 4 uger hos patienter, hvor minimum to forskellige NSAID-præparater har haft utilstrækkelig effekt. Patienter med forhøjet CRP har erfaringsmæssigt bedre effekt af biologiske behandling, end patienter med CRP i normalområdet [2].

Jf. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins (RADS) lægemiddelrekommendation for anvendelse af biologisk behandling af aksiale spondylartropatier (aksial SPA) - version 3.7, er førstevalget af biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab [11].

Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andet end led, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse), vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [2]. IL-17-hæmning er dog kontraindiceret hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

I RADS' baggrundsnotat for biologisk behandling af rygsøjlegigt [4] bliver patienter opdelt i AS og nr-axSpA. Derudover er der særskilte anbefalinger til patienter, som har eller har haft regnbuehindebetændelse eller inflammatorisk tarmsygdom (jf. ovenfor). Der er ikke et klart defineret biologisk andetvalg: Ved primært svigt (manglende respons) overvejes et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme. Ved sekundært svigt (aftaget respons på behandling) eller toksicitet kan patienten skifte til en ny behandling med samme virkningsmekanisme. Valget af lægemiddel kommer an på patientens symptomer.

Forekomsten af AS og nr-axSpA er henholdsvis ca. 0,5 % og 1,5 % i Danmark [2].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt, og i 2018 kom ca. 320 nye patienter i behandling [9]. Ved udgangen af 2019 var der registreret ca. 2.270 patienter i biologisk behandling for rygsøjlegigt [9]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.



## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har ixekizumab sammenlignet med adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med ankyloserende spondylitis (AS)?*

Ansøgningen baserer sig på det ene studie, COAST-V, der er angivet i protokollen. Der indgår to fuldtekstartikler fra studiet til besvarelse af det kliniske spørgsmål (se tabel 1) [12,13]. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméerne for ixekizumab [7,8] og adalimumab [14].

**Tabel 1. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
van der Heijde et al. 2018			Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling
Dougados et al. 2020 EPAR	COAST-V	NCT02696785	

#### COAST-V

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo eller adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med AS, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Definitionen af betydelig sygdomsaktivitet i studiet var i overensstemmelse med Medicinerådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt [15].

Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 83), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 81), adalimumab 40 mg hver 2. uge (aktiv referencearm, n = 90) eller placebo (n = 87). Derudover blev patienter i hver ixekizumab-



arm randomiseret 1:1 til en startdosis på enten 80 eller 160 mg ixekizumab ved uge 0. Randomiseringen var stratificeret efter geografi og CRP-niveau ( $\leq 5$  mg/L eller  $> 5$  mg/L). Efter 16-ugers dobbeltblindet periode blev patienter i placebo- og adalimumab-armene randomiseret på ny til enten IXEQ2W eller IXEQ4W. Derfor indgår kun resultater fra IXEQ4W- og adalimumab-armene ved uge 16 i de kvantitative analyser. Studiet kørte over 52 uger efterfulgt af en valgfri ublindnet ekstensionsperiode på 2 år.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16. Sekundære effektmål af relevans er BASDAI50-respons ved uge 16, ASDAS  $< 2,1$  (lav sygdomsaktivitet) ved uge 16, livskvalitet målt ved *short form 36* (SF-36) og sikkerhed.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika i COAST-V-studiet\***

	Ixekizumab Q4W (n = 81)	Adalimumab (n = 90)
Alder, år	41,0 (12,1)	41,8 (11,4)
Mænd, antal (%)	68 (84)	73 (81)
Etnicitet, antal (%)		
Kaukasisk	52 (64)	57 (63)
Asiatisk	25 (31)	29 (32)
Andet	4 (5)	4 (4)
Gennemsnitlig sygdomsvarighed fra diagnose, år	8,3 (9,6)	7,5 (7,5)
Modtager NSAID-behandling ved baseline, antal (%)	72 (89)	83 (92)
Modtager csDMARD-behandling ved baseline, antal (%)		
Sulfasalazin	24 (30)	25 (28)
Methotrexat	9 (11)	8 (9)
Baseline-CRP, mg/L	12,2 (13,3)	12,5 (17,6)
Patienter med CRP $> 5$ mg/L, antal (%)	52 (64)	52 (58)
Gennemsnitlig sygdomsrelateret score		
ASDAS	3,7 (0,7)	3,7 (0,8)
BASDAI**	6,8 (1,3)	6,7 (1,5)
SF-36 PCS	34,0 (7,5)	33,5 (8,3)

\*Alle værdier er opgjort som gennemsnit (SD), medmindre andet er specificeret.

\*\*BASDAI er opgjort som en gennemsnitlig score (fra 0-10).

NSAID = Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, csDMARD = Konventionelt syntetisk *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, SF-36 PCS = *Short Form 36 Physical Component Score*.



Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiemarme, og at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation eller patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af ixekizumab og adalimumab med data fra COAST-V-studiet. Ansøger har indsendt data for alle effektmål efter 16 ugers opfølgningstid. Ansøger har derudover indsendt data for ixekizumab efter 52 ugers opfølgning.

Den direkte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Medicinrådet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

- Der foreligger en direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab efter 16 ugers opfølgning i van der Heijde et al.-studiet [12]. Disse data vil dermed ligge til grund for de kvantitative analyser. Der foreligger også data efter 52 ugers opfølgning i Dougados et al.-studiet [13], men da adalimumab- og placeboarmene blev randomiseret på ny til enten IXEQ2W eller IXEQ4W efter 16 uger, indgår disse data ikke i de kvantitative analyser. Medicinrådet vil gennemgå 52-ugers data narrativt med henblik på at vurdere ixekizumabs vedvarende effekt.
- Kun den godkendte indikation (IXEQ4W) indgår i den direkte sammenligning med adalimumab. Ansøgers analyser er lavet for den samlede gruppe af patienter i hver arm på trods af de to randomiserede startdoser (hhv. 80 mg og 160 mg). Dette finder Medicinrådet acceptabelt, da det er vist, at effekten er uafhængig af startdosis [12].
- Ansøger har ikke indleveret data på følgende deffektmaal, da data ikke var tilgængelige:
  - *Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske funktion-subdomæne*
  - *Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne.*

Fagudvalget finder, at dette er problematisk, da det for patienterne er væsentlige parametre at vurdere ixekizumabs værdi på.

### 5.1.3 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](#) fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene *BASDAI50* og *ASDAS < 2,1* indeholder en beslutningsgrænse, og konfidensintervallet for effektmålene *ophør pga. uønskede hændelser, alvorlige infektioner* og *ophør grundet manglende effekt* indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner).

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 – ixekizumab sammenlignet med adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med AS**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet	Andel patienter, der oplever respons på ASAS40 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	12,6 %-point [-2,1; 27,3]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,35 [0,95; 1,94]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50 (MKRF: 15 %-point)		9,8 %-point [-4,7; 24,2]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,30 [0,88; 1,93]	Kan ikke kategoriseres	
	Andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1 (MKRF: 15 %-point)		5,4 %-point [-9,3; 20,2]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,14 [0,79; 1,65]	Kan ikke kategoriseres	
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-1,1 %-point [-6,2; 3,6]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,37 [0,02; 8,96]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)		0,1 %-point [-5,1; 5,8]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,11 [0,07; 14,48]	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				



	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske funktion-subdomæne (MKRF: 7,1 point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne (MKRF: 4,9 point)	Kritisk	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)		0,8 point [-1,3; 2,9]	Ingen dokumenteret merværdi	NA	Kan ikke kategoriseres	
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	1,2 %-point [-1,2; 3,6]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 3,33 [0,14; 80,60]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi

### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

**Kvalitet af den samlede evidens** Lav

CI = Konfidensinterval, RR = Relativ risiko, NA = Not Available, ASAS40 = Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 %, BASDAI50 = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50 %, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, SF-36 = Short Form-36.





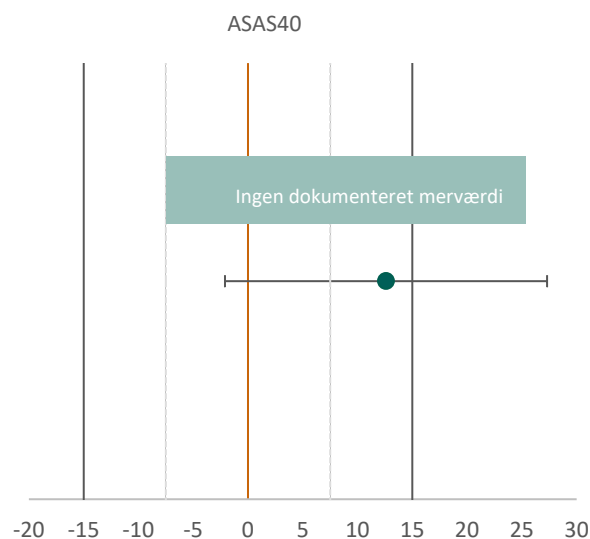
## Sygdomsaktivitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsaktivitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi studier har vist, at patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår signifikant forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [16,17]. Effektmålet er delt op på tre delmål: andel patienter, der oplever respons på ASAS40, andel patienter, der oplever respons på BASDAI50, og andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1.

### ASAS40

*Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet. ASAS40 opnås, når der er en forbedring på mindst 40 % og en absolut forbedring på  $\geq 2$  point på en skala fra 0-10 (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet) inden for mindst tre af følgende fire områder: patientens samlede vurdering af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge, smertevurdering, funktion målt ved Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) og inflammation (morgenstivhedens sværhedsgrad og varighed).

Efter 16 ugers opfølgning havde 39 ud af 81 patienter (48,1 %) opnået ASAS40 i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket var tilfældet for 32 ud af 90 patienter (35,6 %) i adalimumab-armen [12].



**Figur 1.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ASAS40. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

Punktestimatet på 12,6 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en



negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffekt målet ASAS40.

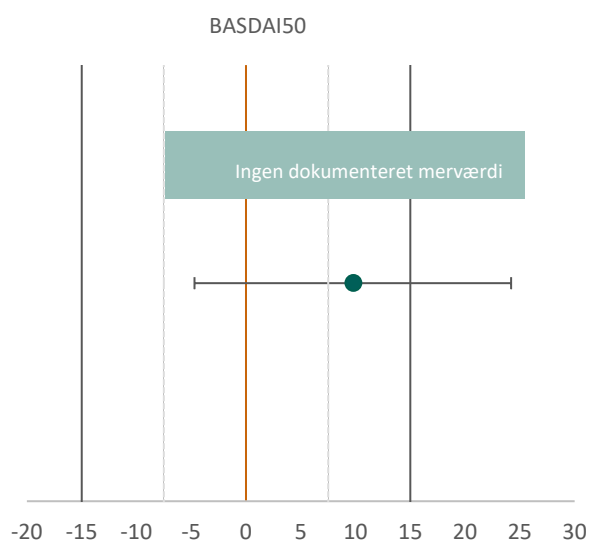
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffekt målet ASAS40.

Efter 52 ugers opfølgning havde 53,1 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået ASAS40 [13] – og dermed lidt flere end ved 16 uger (48,1 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved ASAS40 er vedvarende i mindst ét år.

### BASDAI50

*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet på seks parametre: træthed, rygsmerter, ledsmerter, enthesitis (inflammation, hvor en sene eller et ligament fæstnes til knogle), varighed af morgenstivhed og sværhedsgrad af morgenstivhed. Målingerne scores på en skala fra 0-10 (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet). BASDAI50 afspejler en forbedring på  $\geq 50$  %.

Efter 16 ugers opfølgning havde 34 ud af 81 patienter (42,0 %) opnået BASDAI50 i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket var tilfældet for 29 ud af 90 patienter (32,2 %) i adalimumab-armen.



**Figur 2.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for BASDAI50. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet på 9,8 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en



negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffekt målet BASDAI50.

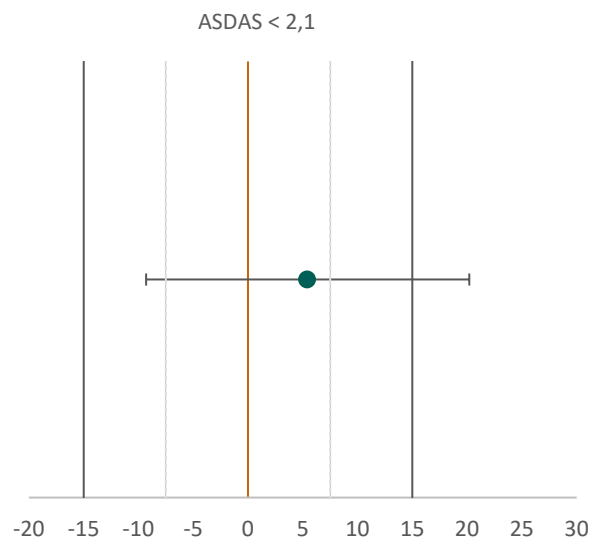
Baseret på den relative effekt forskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet BASDAI50.

Efter 52 ugers opfølgning havde 49,4 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået BASDAI50 [13] – og dermed lidt flere end ved 16 uger (42,0 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved BASDAI50 er vedvarende i mindst ét år.

### ASDAS

*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)* er et komposit effekt mål, som er udregnet på baggrund af patientens selvrapportering og lægens/sygeplejerskens rapportering af CRP. Det bruges til at vurdere en patients sygdomsaktivitet på følgende parametre: rygsmerter, ledsmerter/hævelse, varighed af morgenstivhed, patientens samlede vurdering af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge samt CRP. Alle målinger, undtagen CRP, scores på en skala fra 0-10. En ASDAS-score < 2,1 definerer lav sygdomsaktivitet, og en score < 1,3 definerer inaktiv sygdom.

Efter 16 ugers opfølgning havde 35 ud af 81 patienter (43,2 %) opnået en ASDAS-score på < 2,1 i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket var tilfældet for 34 ud af 90 patienter (37,8 %) i adalimumab-armen.



**Figur 3.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ASDAS < 2,1. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet på 5,4 %-point for den absolutte effekt forskel afspejler ikke en klinisk relevant effekt forskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-



point. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffekt målet ASDAS-score  $< 2,1$  ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet ASDAS-score  $< 2,1$ .

Efter 52 ugers opfølgning havde 53,1 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået en ASDAS-score  $< 2,1$  [13] – og dermed lidt flere end ved 16 uger (43,2 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved ASDAS  $< 2,1$  er vedvarende i mindst ét år.

#### Samlet for effektmålet sygdomsaktivitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet sygdomsaktivitet. Ved den aggregerede kategorisering har fagudvalget lagt vægt på, at der er ingen dokumenteret effektforskel mellem ixekizumab og adalimumab ved ASAS40. Derudover understreger fagudvalget, at de absolutte forskelle for alle tre delmål ikke er af klinisk betydning, da de ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

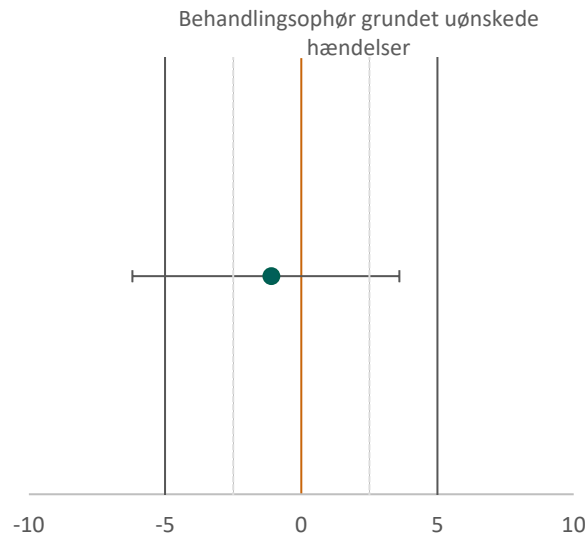
#### Bivirkninger

Fagudvalget vægter effektmålet bivirkninger som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi. Effektmålet er delt op på tre delmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

Ingen patienter havde ved uge 16 ophørt behandlingen pga. uønskede hændelser i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket var tilfældet for 1 ud af 90 patienter (1,1 %) i adalimumab-armen.



**Figur 4.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

Punktestimatet på -1,1 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffekt målet behandlingsophør pga. uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

I perioden 16-52 uger ophørte én patient behandlingen grundet uønskede hændelser i ixekizumab-armen.

#### Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner er et relevant delmål, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression.

Efter 16 ugers opfølgning havde 1 ud af 81 patienter (1,2 %) oplevet en alvorlig infektion i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket var tilfældet for 1 ud af 90 patienter (1,1 %) i adalimumab-armen.



**Figur 5.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige infektioner. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 5 ovenfor.

Punktestimatet på 0,1 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffekt målet alvorlige infektioner ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet alvorlige infektioner.

I perioden 16-52 uger var der ikke rapporteret flere tilfælde af alvorlige infektioner i ixekizumab-armen [13].

#### Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for ixekizumab og adalimumab tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [8,14], hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier. Derudover sammenligner fagudvalget udvalgte bivirkninger mellem de to lægemidler fra COAST-V-studiet.

#### *Ixekizumab*

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem) og smerte) og øvre luftvejsinfektioner (oftest forkølelse (nasopharyngitis)). Behandling med ixekizumab er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektion i



øvre luftveje, svamp i munden (oral candidiasis), øjenbetændelse (konjunktivitis) og svampeinfektioner i huden (dermatofytose). Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er rapporteret, og der er blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret inflammatorisk tarmsygdom ved behandling med ixekizumab, hvilket fagudvalget bemærker er alvorligt for patienten.

#### *Adalimumab*

De hyppigst rapporterede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem), kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte. Ved brug af adalimumab er der rapporteret om dødelige og livstruende infektioner (inkl. blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), hepatitis B-reakivering og leverenzymforhøjelse. Dertil kan en øget risiko for malignt melanom og non-melanom hudkræft ikke udelukkes. Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske (blodmangel, leukopeni og pancytopeni), neurologiske (Guillain-Barrés syndrom) og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmperforation, lungefibrose, Stevens-Johnson syndrom og dissemineret sklerose [14].

Generelt oplister de to produktresuméer de samme typer af bivirkninger med sammenlignelig frekvens. Nogle bivirkninger ses dog hyppigere ved behandling med adalimumab, f.eks. neutropeni. Fagudvalget understreger, at den kliniske erfaring med adalimumab er langt større end med ixekizumab.

Den direkte sammenligning af ixekizumab med adalimumab i COAST-V-studiet efter 16 ugers opfølgning viser, at der ikke var betydelig forskel i de rapporterede bivirkninger forbundet med de to lægemidler, som ville påvirke valg af behandling. Behandling med adalimumab var forbundet med højere frekvens af grad 1 neutropeni (20 %) og reaktioner på injektionsstedet (8 %) sammenlignet med ixekizumab (hhv. 8 og 4 %) [12].

#### *Samlet vurdering af bivirkningsprofiler*

Fagudvalget finder, at ixekizumabs og adalimumabs bivirkningsprofiler generelt er sammenlignelige hvad angår sværhedsgrad og håndtering, og at potentielle risikofyldte bivirkninger bliver fremhævet i lægemidlernes produktresuméer.

#### **Samlet for effektmålet bivirkninger**

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har en værdi som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Hverken de absolutte og relative effektforskelle for delmålene *andel patienter, der oplever uønskede hændelser*, og *andel patienter, der oplever alvorlige infektioner*, kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget understreger, at de absolutte forskelle ikke er af klinisk betydning, da de ligger under den mindste klinisk relevante forskel, og at de to lægemidlers bivirkningsprofiler er sammenlignelige hvad angår sværhedsgrad og håndtering.

Baseret på ovenstående gennemgang vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet bivirkninger.



## Livskvalitet

Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et kritisk effektmål. Effektmålet ønskes opgjort med det generiske instrument SF-36 som gennemsnitlig ændring fra baseline i følgende domæner: det fysiske funktion-subdomæne, det fysiske smerte-subdomæne og den fysiske komponent summary.

### Det fysiske funktion-subdomæne

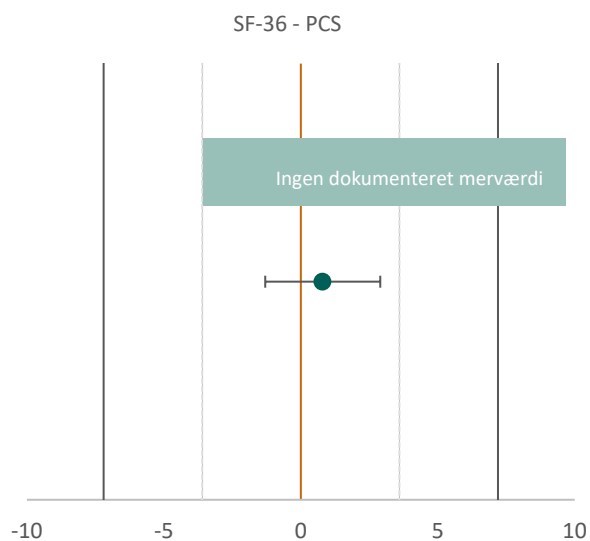
Ansøger har ikke indsendt data på delmålet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deleffektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

### Det fysiske smerte-subdomæne

Ansøger har ikke indsendt data på delmålet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deleffektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

### Den fysiske komponent summary

Efter 16 ugers opfølgning var den gennemsnitlige ændring i den fysiske komponent summary på 7,7 point i ixekizumab-armen (Q4W) sammenlignet med 6,9 point i adalimumab-armen [12].



**Figur 6.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for SF-36 – den fysiske komponent summary. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 6 ovenfor.

Punktestimatet på 0,79 point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 7,2





point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffektområdet SF-36 – den fysiske komponent summary.

Den relative effektforskel er ikke opgjort for deeffektområdet, da det er et kontinuert deeffektområde, og ixekizumab har dermed foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffektområdet SF-36 – den fysiske komponent summary.

Den observerede ændring ved uge 16 varede til uge 52, da den gennemsnitlige ændring i den fysiske komponent summary lå på 8,3 point i ixekizumab-armen (Q4W) [13].

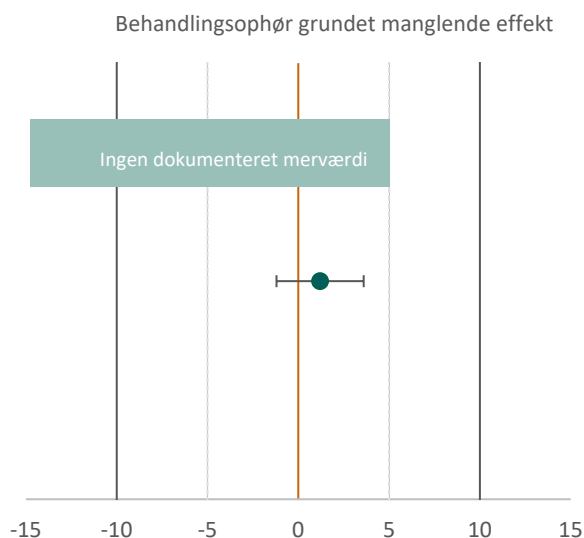
#### Samlet for effektområdet livskvalitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektområdets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet livskvalitet. Der foreligger kun data på deeffektområdet SF-36 – den fysiske komponent summary, hvilket fagudvalget finder problematisk, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på. Fagudvalget understreger, at for den fysiske komponent summary viser data, at den absolutte forskel ikke er af klinisk betydning, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel. På baggrund af det sparsomme datagrundlag, kan fagudvalget dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektområdet livskvalitet.

#### Behandlingsophør grundet manglende effekt

Dette er et vigtigt effektområde, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. En belysning af dette effektområde vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Efter 16 ugers opfølgning havde 1 ud 81 patienter (1,2 %) ophørt behandlingen pga. manglende effekt i ixekizumab-armen (Q4W), hvilket ikke var tilfældet for nogen patienter i adalimumab-armen.



**Figur 7.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet manglende effekt. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 7 ovenfor.

Punktestimatet på 1,2 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.

I perioden 16-52 uger var der ikke yderligere patienter, der ophørte behandlingen grundet manglende effekt i ixekizumab-armen [13].

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ixekizumab sammenlignet med adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med ankyloserende spondylitis **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.



Fagudvalgets konklusion er baseret på data fra en direkte sammenligning, der viser, at for det kritiske effektmål sygdomsaktivitet er der ingen klinisk betydende effektforskel mellem de to behandlinger, mens værdien for det kritiske effektmål bivirkninger ikke kan kategoriseres. Dog viser data, at det kun er få patienter, der stopper behandlingen med hhv. ixekizumab og adalimumab, at lægemidlernes bivirkningsprofiler fremstår sammenlignelige hvad angår sværhedsgrad og håndtering, og at de rapporterede bivirkninger generelt er acceptable. Værdien for det kritiske effektmål livskvalitet kan ikke kategoriseres. Her foreligger der kun data på ét af de tre ønskede delmål; SF-36 – den fysiske komponent summary, som viser, at den absolutte forskel mellem ixekizumab og adalimumab ikke er af klinisk betydning. På baggrund af det sparsomme datagrundlag, kan fagudvalget dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet livskvalitet. Fagudvalget finder det problematisk, at der kun foreligger data på et af de tre ønskede livskvalitetsdelmål, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på. Slutteligt viser data, at der ikke er en klinisk betydende effektforskel mellem lægemidlerne, hvad angår behandlingsophør grundet manglende effekt.

På baggrund af den direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab samt fagudvalgets kliniske erfaring med ixekizumab ved andre gigtsygdomme, finder fagudvalget det sandsynligt, at der ikke er forskel mellem ixekizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med AS.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

### 5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har ixekizumab sammenlignet med adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA)?*

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og fundet tre fuldtekstartikler fra to kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler et klinisk studie for ixekizumab (COAST-X) [18,19] og et klinisk studie for adalimumab (ABILITY-1) [20]. Den ene artikel fra COAST-X-studiet, Walsh et al. [19], indgår ikke i vurderingen, da artiklen ikke bidrager med data, der ikke allerede indgår i hovedpublikationen af Deodhar et al. [18].

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for ixekizumab [7,8] og adalimumab [14]. Tabel 4 viser en oversigt over de studier, der indgår i vurderingen.



**Table 4. Overview of studies**

Publications	Clinical trial	NCT number	Population	Intervention vs. comparator
Deodhar et al. 2020 EPAR	COAST-X	NCT02757352	Biological treatment-naïve patients with nr-axSpA and continued disease activity despite conventional treatment	Ixekizumab vs. placebo
Sieper et al. 2013 EPAR	ABILITY-1	NCT00939003	Biological treatment-naïve patients with nr-axSpA and continued disease activity despite conventional treatment	Adalimumab vs. placebo

### COAST-X

This is a randomized, double-blind phase III study, which investigated the efficacy and safety of ixekizumab compared to placebo in biological treatment-naïve patients with nr-axSpA, who either had significant disease activity despite conventional treatment with NSAID, or who were intolerant to NSAID. The definition of significant disease activity in the study was in accordance with the Medicines Commission's protocol for evaluation of ixekizumab for treatment of spondyloarthritis [15].

Patients were randomized 1:1:1 to ixekizumab 80 mg every 2 weeks (IXEQ2W, n = 102), ixekizumab every 4 weeks (IXEQ4W, n = 96) or placebo (n = 105). In addition, patients in each ixekizumab arm were randomized 1:1 to a starting dose of either 80 or 160 mg ixekizumab at week 0. Randomization was stratified by geography and MRI and CRP status (MRI- and CRP-positive, MRI-positive and CRP-negative, MRI-negative and CRP-positive). The study was conducted over 52 weeks followed by a voluntary unblinded extension period of 2 years (COAST-Y study). The treating physician could, from week 16, adjust patients' background medication of non-biological treatment or change to unblinded treatment with IXEQ2W or a TNF-inhibitor (after a minimum of 8 weeks unblinded treatment with IXEQ2W), if their disease activity required treatment escalation.

Effect analyses were performed on data from all randomized patients (*intention-to-treat* (ITT)-population) and safety analyses on all patients, who received at least one study dose. The primary efficacy endpoint was ASAS40-response at weeks 16 and 52. Secondary efficacy endpoints of relevance are BASDAI50-response at weeks 16 and 52, ASDAS < 2.1 (low disease activity) at weeks 16 and 52, health-related quality of life measured by *Short Form 36* (SF-36) and safety.

### ABILITY-1

This is a randomized, double-blind phase III study, which investigated the efficacy and safety of adalimumab compared to placebo in biological treatment-naïve patients with nr-axSpA, who either had significant disease activity despite conventional treatment with NSAID, or who were intolerant to NSAID. Definition



af betydelig sygdomsaktivitet i studiet var i overensstemmelse med Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt [15].

Patienterne blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg hver 2. uge (n = 91) eller matchende placebo (n = 94). Studiet kørte over 12 uger.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog minimum én studiedosis, dog med undtagelse af ét studiested pga. investigator *non-compliance*. Sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 12. Sekundære effektmål af relevans er BASDAI50-respons ved uge 12, livskvalitet målt ved SF-36 og sikkerhed.

**Tabel 5. Baselinekarakteristika fra COAST-X- og ABILITY-1-studierne\***

	COAST-X Ixezumab Q4W (n = 96)	ABILITY-1 Adalimumab (n = 91)
Alder, år	40,9 (14,5)	37,6 (11,3)
Mænd, antal (%)	50 (52)	44 (48)
Etnicitet, antal (%)		
Kaukasisk	80 (83)	91 (100)
Asiatisk	13 (14)	-
Andet	3 (3)	-
Symptomvarighed, år	11,3 (10,7)	10,1 (9,0)
Modtager NSAID-behandling ved baseline, antal (%)	81 (84)	72 (79)
Baseline-CRP, mg/L	12,4 (18,0)	6,8 (11,8)
Patienter med CRP > 5 mg/L, antal (%)	55 (57)	29 (32)**
Modtager csDMARD-behandling ved baseline, antal (%)		17 (19)
Sulfasalazine	23 (24)	
Methotrexat	17 (18)	
Gennemsnitlig sygdomsrelateret score		
ASDAS	3,8 (0,8)	3,2 (0,8)
BASDAI***	7,0 (1,5)	6,4 (1,5)
SF-36 PCS	NA	33,9 (7,7)

\*Alle værdier er opgjort som gennemsnit (SD), medmindre andet er specificeret.

\*\*Defineret som forhøjet baseline CRP.

\*\*\*BASDAI er opgjort som en gennemsnitlig score (fra 0-10).

NSAID = Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, CRP = C-reaktiv protein, csDMARD = Konventionelt syntetisk *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, SF-36 PCS = *Short Form 36 Physical Component Score*; NA = *Not Available*.



Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika mellem de to studier overordnet er sammenlignelige, og at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation eller patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål. Det høje CRP-niveau og den store andel patienter med forhøjet CRP i COAST-X-studiet sammenlignet med ABILITY-1-studiet indikerer, at patienterne havde en mere aktiv sygdom, men idet det var den eneste forskel mellem studiernes baselinekarakteristika, er dette ikke af betydning for vurderingen.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af ixekizumab og adalimumab til patienter med nr-axSpA, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af COAST-X- og ABILITY-1-studierne, hvor den relative og absolutte forskel er estimeret ved brug af Buchers metode. Dette begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Følgende fremhæves vedr. den indirekte sammenligning:

- Der foreligger kun data fra den indirekte sammenligning på følgende deeffektmål:
  - *Andel patienter, der oplever respons på ASAS40*
  - *Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50*
  - *Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser*

For øvrige deeffektmål/effektmål blev der ikke foretaget en indirekte sammenligning af adskillige grunde, som bliver fremhævet i de relevante afsnit i 5.2.4. Vurderingen af disse effektmål tager derfor udgangspunkt i de tilgængelige data for ixekizumab, viden fra gennemgangen af resultater for klinisk spørgsmål 1 samt klinisk erfaring.

- De data, der indgår i den indirekte komparative analyse, stammer fra forskellige tidspunkter i de to studier: ved 16 uger for ixekizumab og 12 uger for adalimumab. Da effekten af ixekizumab var stabil mellem uge 12 og 16 i COAST-X-studiet, er denne forskel mellem studierne acceptabel og ikke af betydning for den indirekte sammenligning.
- Der foreligger data for ixekizumab efter 52 ugers opfølgning fra COAST-X-studiet med undtagelse af deeffektmålet BASDAI50. Disse vil blive gennemgået narrativt som evidens for vedvarende effekt.



- Resultaterne for deeffekt målet BASDAI50 fra COAST-X-studiet er data-on-file og stammer fra studiets fortrolige *clinical study report* (CSR).
- Kun den godkendte dosering (IXEQ4W) indgår i den indirekte sammenligning med adalimumab. Ansøgers analyser er lavet for den samlede gruppe af patienter i armen på trods af de to randomiserede startdoser (hhv. 80 mg og 160 mg). Dette finder Medicinrådet acceptabelt, da det er vist, at effekten er uafhængig af startdosis [18].

### 5.2.3 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 de enkelte studier fremgår af bilag 1.

Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var COAST-X-studiet af ixekizumab sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet *ophør pga. uønskede hændelser* indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner).
- Overordnet var ABILITY-1-studiet af adalimumab sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet *ophør pga. uønskede hændelser* indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner).

Da merværdien af ixekizumab sammenlignet med adalimumab er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for alle effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for klinisk spørgsmål 2 er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (*ophør pga. uønskede hændelser* ved både COAST-X- og ABILITY-1-studierne).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



**Table 6. Resultater for klinisk spørgsmål 2 – ixekizumab sammenlignet med adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet	Andel patienter, der oplever respons på ASAS40 (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	-9 %-point [-23; 21]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,76 [0,37; 1,59]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50 (MKRF: 15 %-point)		-2 %-point [-20; 36]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,93 [0,42; 2,03]	Kan ikke kategoriseres	
	Andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1 (MKRF: 15 %-point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-0,03 %-point [-0,08; 0,02]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,11 [0,0; 4,99]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger (MKRF: 5 %-point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
	F.eks.: Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				





	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske funktion-subdomæne (MKRF: 7,1 point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne (MKRF: 4,9 point)	Kritisk	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (MKRF: 7,2 point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

CI = Konfidensinterval, RR = Relativ risiko.



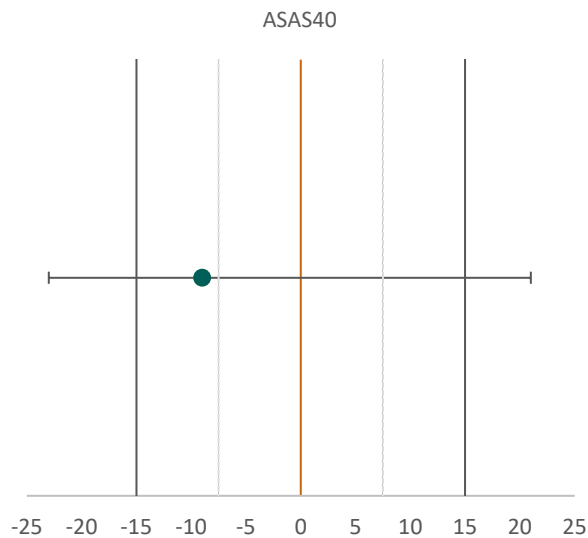
### Sygdomsaktivitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsaktivitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi studier har vist, at patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår signifikant forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [16,17]. Effektmålet er delt op på tre delmål: andel patienter, der oplever respons på ASAS40, andel patienter, der oplever respons på BASDAI50, og andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1.

### ASAS40

Se afsnit 5.1.4 for definition af ASAS40.

Efter 16 ugers opfølgning havde 34 ud af 96 patienter (35,4 %) opnået ASAS40 i ixekizumab-armen (Q4W) i COAST-X-studiet [18], hvilket var tilfældet for 33 ud af 91 patienter (36 %) efter 12 ugers opfølgning i adalimumab-armen i ABILITY-1-studiet [20]. For placeboarmene var andelen 19 % og 15 % i hhv. COAST-X- og ABILITY-1-studiet.



**Figur 8.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ASAS40. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet via Buchers metode er vist i figur 8 ovenfor.

Punktestimatet på -9 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffektmålet ASAS40 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 6, kan ixekizumabs værdi vedr. deeffektmålet ASAS40 foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

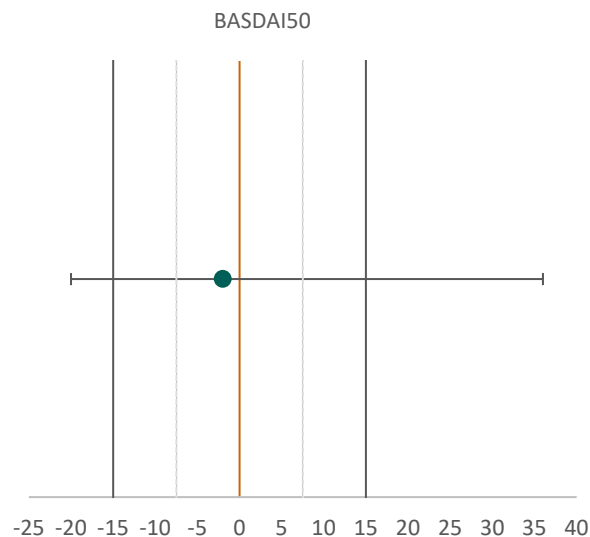


Efter 52 ugers opfølgning i COAST-X-studiet havde 30 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået ASAS40 [18] – og dermed lidt færre end ved 16 uger (35,4 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved ASAS40 er vedvarende i mindst ét år. Der foreligger ikke data ud over 12 uger for adalimumab i ABILITY-1-studiet [20].

### BASDAI50

Se afsnit 5.1.4 for definition af BASDAI50.

Efter 16 ugers opfølgning havde 30 ud af 96 patienter (31,3 %) opnået BASDAI50 i ixekizumab-armen (Q4W) i COAST-X-studiet [18], hvilket var tilfældet for 32 ud af 91 patienter (35 %) efter 12 ugers opfølgning i adalimumab-armen i ABILITY-1-studiet [20]. For placeboarmene var andelen 14,3 % og 15 % i henholdsvis COAST-X- og ABILITY-1-studiet.



**Figur 9.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for BASDAI50. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet via Buchers metode er vist i figur 9 ovenfor.

Punktestimatet på -2 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffekt målet BASDAI50 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 6, kan ixekizumabs værdi vedr. deeffekt målet BASDAI50 foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



## ASDAS

Se afsnit 5.1.4 for definition af ASDAS.

Ansøger har ikke indsendt en analyse på deeffekt målet, da der ikke foreligger data på ASDAS < 2,1 for adalimumab fra ABILITY-1-studiet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffekt målet kan dermed ikke kategoriseres.

Der foreligger data på ASDAS < 2,1 for ixekizumab i COAST-X-studiet. Efter 52 ugers opfølgning i COAST-X-studiet havde 30 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået en ASDAS-score < 2,1 [18] – og dermed lidt flere end ved 16 uger (27,7 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved ASDAS < 2,1 er vedvarende i mindst ét år.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende patienter med AS vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår ASDAS < 2,1.

### Samlet for effektmålet sygdomsaktivitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har en værdi, der **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet sygdomsaktivitet. Hverken de absolutte eller relative effektforskelle for deeffekt målene *andel patienter, der oplever respons på ASAS40, og andel patienter, der oplever respons på BASDAI50*, kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. De absolutte forskelle for de samme deeffekt mål er ikke af klinisk betydning, da de ligger under den mindste klinisk relevante forskel. Dertil viser COAST-X-studiet, at flere patienter behandlet med ixekizumab opnår lav sygdomsaktivitet, målt som ASDAS < 2,1, sammenlignet med placebo.

Baseret på ovenstående gennemgang vurderer fagudvalget imidlertid at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår effektmålet sygdomsaktivitet.

### Bivirkninger

Fagudvalget vægter effektmålet bivirkninger som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi. Effektmålet er delt op på tre delmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

Efter 16 ugers opfølgning havde ingen af patienterne ophørt med behandlingen grundet uønskede hændelser i ixekizumab-armen (Q4W) i COAST-X-studiet, hvilket var tilfældet for 2 ud af 95 patienter (2,1 %) efter 12 ugers opfølgning i adalimumab-armen i ABILITY-1-studiet [20]. I placeboarmen var frekvensen 1,9 % og 1 % i hhv. COAST-X- og ABILITY-1-studiet.



**Figur 80.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet via Buchers metode er vist i figur 10 ovenfor.

Punktestimatet på -0,03 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffektområdet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 6, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffektområdet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

I perioden 16-52 uger ophørte én patient behandlingen grundet uønskede hændelser i ixekizumab-armen i COAST-X-studiet [18]. Der foreligger ikke data ud over 12 uger for adalimumab i ABILITY-1-studiet [20].

#### Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner er et relevant delmål, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression.

Ansøger har ikke indsendt en analyse på deeffektområdet, da der ikke var tilfælde af alvorlige infektioner i hverken COAST-X- eller ABILITY-1-studiet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deeffektområdet kan dermed ikke kategoriseres.



Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende patienter med AS vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår alvorlige infektioner.

#### Gennemgang af bivirkningsprofil

Se gennemgangen af bivirkningsprofiler ved klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4. Ifølge fagudvalget forventes der ikke at være forskel i bivirkninger hos patienter med hhv. AS og nr-axSpA.

#### Samlet for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har en værdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Hverken de absolutte eller relative effektforskelle for de effektmålene *andel patienter, der oplever uønskede hændelser, og andel patienter, der oplever alvorlige infektioner*, kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget understreger, at de absolutte forskelle ikke er af klinisk betydning, da de ligger under den mindste klinisk relevante forskel, og at de to lægemidlers bivirkningsprofiler er sammenlignelige hvad angår sværhedsgrad og håndtering.

Baseret på ovenstående gennemgang vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår effektmålet bivirkninger.

#### Livskvalitet

Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et kritisk effektmål. Effektmålet ønskes opgjort med det generiske instrument SF-36 som gennemsnitlig ændring fra baseline i følgende domæner: det fysiske funktion-subdomæne, det fysiske smerte-subdomæne og den fysiske komponent summary.

#### Det fysiske funktion-subdomæne

Ansøger har ikke indsendt en analyse på de effektmålet, da data på SF-36-subdomænet ikke er tilgængeligt fra hverken COAST-X- eller ABILITY-1-studiet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. de effektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

#### Det fysiske smerte-subdomæne

Ansøger har ikke indsendt en analyse på de effektmålet, da data på SF-36-subdomænet ikke er tilgængeligt fra hverken COAST-X- eller ABILITY-1-studiet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. de effektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

#### Den fysiske komponent summary

Ansøger har ikke indsendt en analyse på de effektmålet, da der ikke foreligger estimer for usikkerhed på de tilgængelige data fra ABILITY-1-studiet, hvilket er nødvendigt for at kunne indgå i den indirekte sammenligning med Buchers metode. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. de effektmålet kan dermed ikke kategoriseres.



Efter 16 ugers opfølgning var den gennemsnitlige forbedring i den fysiske komponent summary på 8,06 point i ixekizumab-armen (Q4W) i COAST-X-studiet [18] sammenlignet med 5,5 point efter 12 ugers opfølgning i adalimumab-armen i ABILITY-1-studiet [20]. I placeboarmene var den gennemsnitlige forbedring på 5,21 og 2,0 point i hhv. COAST-X- og ABILITY-1-studiet.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende patienter med AS vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår den fysiske komponent summary.

#### Samlet for effektmålet livskvalitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at ixekizumab aggregeret har en værdi som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet livskvalitet. Det skyldes, at der ikke foreligger komparative analyser for nogen af de tre deeffektmaal. Den naive sammenligning på den fysiske komponent summary tyder på, at den forbedring, der opnås ved behandling med enten ixekizumab eller adalimumab sammenlignet med placebo, er sammenlignelig. På baggrund af det sparsomme datagrundlag, kan fagudvalget dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet livskvalitet. Fagudvalget finder det problematisk, at der kun foreligger data på deeffektmalet SF-36 – den fysiske komponent summary, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på.

#### Behandlingsophør grundet manglende effekt

Dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. En belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Ansøger har ikke indsendt en analyse på effektmålet, da der ikke var tilfælde af behandlingsophør grundet manglende effekt i COAST-X-studiet, og da effektmålet i ABILITY-1-studiet blev rapporteret samlet sammen med andre årsager til behandlingsophør. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt kan dermed **ikke kategoriseres**.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende patienter med AS vurderer fagudvalget imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem ixekizumab og adalimumab hvad angår effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

#### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ixekizumab sammenlignet med adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.



Fagudvalgets konklusion er foretaget på baggrund af indirekte sammenligninger vedr. deeffektmålene *ASAS40* og *BASDAI50* under effektmålet sygdomsaktivitet samt *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* under effektmålet bivirkninger. Ved den indirekte sammenligning for det kritiske effektmål sygdomsaktivitets to delmål medfører de brede konfidensintervaller, at værdien ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer imidlertid, at det er sandsynligt, at der ikke er betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår sygdomsaktivitet. For det kritiske effektmål bivirkninger kan værdien ligeledes ikke kategoriseres på baggrund af den indirekte sammenligning. Dog viser data, at det kun er få patienter, der stopper behandlingen med hhv. ixekizumab og adalimumab, at lægemidlernes bivirkningsprofiler fremstår sammenlignelige hvad angår sværhedsgrad og håndtering, og at de rapporterede bivirkninger generelt er acceptable. På det kritiske effektmål livskvalitet foreligger der ikke data til en indirekte sammenligning, men en naiv sammenligning har været mulig på et af de tre ønskede delmål; SF-36 – den fysiske komponent summary. Den naive sammenligning tyder på, at den forbedring, der opnås ved behandling med enten ixekizumab eller adalimumab sammenlignet med placebo, er sammenlignelig. På baggrund af det sparsomme datagrundlag kan fagudvalget dog ikke udtale sig om en eventuel forskel mellem ixekizumab og adalimumab, hvad angår effektmålet livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at det er problematisk, at der kun foreligger data på et af de tre ønskede livskvalitetsdelmål, da de andre parametre ligeledes er væsentlige at få vurderet ixekizumabs værdi på. Slutteligt foreligger der ikke data til en indirekte sammenligning for effektmålet *behandlingsophør grundet manglende effekt*, men der var ingen tilfælde heraf i studiet ved behandling med ixekizumab.

På baggrund af den indirekte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab samt fagudvalgets kliniske erfaring med ixekizumab ved andre gigtsygdomme, finder fagudvalget det sandsynligt, at der ikke er forskel mellem ixekizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.

## 6. Andre overvejelser

Jf. protokollen ønskede fagudvalget en narrativ gennemgang af COAST-W-studiet for at få belyst effekten af ixekizumab på biologisk behandlingserfarne patienter med AS. Det skyldes, at der for lægemidler til behandling af rygsøjlegigt generelt er begrænset evidens for effekten hos patienter, der har oplevet behandlingssvigt, og som skal skifte til en ny behandling (biologisk behandlingserfarne patienter). Fagudvalget var derfor interesseret i at få belyst, hvad COAST-W-studiet viste, da studiet undersøgte effekten af ixekizumab sammenlignet med placebo hos patienter med AS, der har haft utilstrækkelig effekt eller toksicitet ved behandling med én eller to TNF-hæmmere [21]. Dette er især vigtigt set i lyset af den begrænsede evidens på området, samt at der er tale om en patientpopulation, som er svær at behandle og har et lavere behandlingsrespons end biologisk behandlingsnaive patienter.

COAST-W-studiet viste, at biologisk behandlingserfarne patienter havde bedre effekt af behandling med ixekizumab sammenlignet med ingen behandling (placebo). Tabel 7 nedenfor fremhæver resultaterne fra de vigtigste effektmål efter 16 ugers behandling.





Tabel 7. Studieresultater ved 16 uger fra COAST-W-studiet

	Ixekizumab Q4W (n = 114)	Placebo (n = 104)	Absolut effektforskel
ASAS40	25,4 %	12,5 %	12,9 %-point
ASDAS < 2,1	17,5 %	4,8 %	12,7 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	8,8 %	1,9 %	6,9 %-point
Alvorlige infektioner	1,8 %	0 %	1,8 %-point
SF-36 – den fysiske komponent summary	6,6 point	1,4 point	5,2 point

Efter 52 ugers opfølgning var der ikke evidens for, at effekten af ixekizumab aftog. Bivirkningsprofilen for biologisk behandlingserfarne patienter var sammenlignelig med den for biologisk behandlingsnaive fra COAST-V-studiet. Dog var frekvensen af bivirkninger højere i COAST-W-studiet, både i ixekizumab- og placeboarmen.

Fagudvalget vurderer, at COAST-W-studiet viser, at patienter med AS, som har haft utilstrækkelig effekt på én eller to TNF-hæmmere, har gavn af behandling med ixekizumab, som giver vedvarende effekt (over 52 uger). Fagudvalget bemærker, at dette svarer til, hvad man kan forvente af andre biologiske lægemidler, hvilket f.eks. kan ses af et observationsstudie fra DANBIO, hvor secukinumab er sammenlignet med adalimumab hos både biologisk behandlingsnaive og -erfarne patienter [22].

Fagudvalget finder på den baggrund, at der ikke er noget, der taler for, at balancen mellem effekt og bivirkninger af ixekizumab til biologisk behandlingserfarne patienter med AS adskiller sig fra balancen hos biologisk behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 1).

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet har foreløbigt ligestillet ixekizumab med adalimumab i RADS' behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier [23]. Det kan få betydning for lægemiddelrekommandationen.



## 8. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3. Tilgængelig fra: <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/PatientinformationRygsoejlegigt.pdf>
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017; Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/aksial-spondyloarthritis/>
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>
5. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [internet]. 1984;27(4):361–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780270401>
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2009;68(6):777–83. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.108233>
7. European Medicines Agency E. EPAR ixekizumab axSpA. 2020; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. European Medicines Agency E. Produktresumé ixekizumab. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_da.pdf)
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Aksiale Spondylartropatier (aksial SPA). 2019;(139092):1–7. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/bzwbehnh/laegemiddelrek-for-biologisk-beh-af-aksiale-spondylartropatie-3-5\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/bzwbehnh/laegemiddelrek-for-biologisk-beh-af-aksiale-spondylartropatie-3-5_adlegacy.pdf)
12. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet* [internet]. 2018;392(10163):2441–51. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618319469>
13. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2020;79(2):176–85. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-216118>



14. European Medicines Agency E. Produktresumé - adalimumab [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf)
15. Medicinraadet. Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt. 2020; Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/wfna3eit/medicinrådets\\_protokol\\_for\\_vurdering\\_af\\_ixekizumab\\_til\\_rygsøjlegigt-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/wfna3eit/medicinrådets_protokol_for_vurdering_af_ixekizumab_til_rygsøjlegigt-vers-1-0_adlegacy.pdf)
16. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology* [internet]. 2016;55(1):80–8. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev267>
17. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial s. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2014;16(4):R164. Tilgængelig fra: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4680>
18. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim T-H, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [internet]. 2020;395(10217):53–64. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361932971X>
19. Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, Inui K, Weng M, Lubrano E, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2020;acr.24482. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24482>
20. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2013;72(6):815–22. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201766>
21. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necr. *Arthritis Rheumatol* [internet]. 2019;71(4):599–611. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40753>
22. Glinborg B, Lindstrom U, Di Giuseppe D, Provan SA, Gudbjornsson B, Hetland ML, et al. One-year treatment outcomes of secukinumab versus tumor necrosis factor inhibitors in Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2020;acr.24523. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24523>
23. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017; Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4363/aspa-beh-266352-267540-31.pdf>



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



**Tidligere medlemmer,  
som har bidraget til arbejdet**

Ulrik Tarp  
*Ledende overlæge*

**Udpeget af**

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk  
Reumatologisk Selskab

---

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tablet 8. Vurdering af risiko for bias – COAST-V-studiet**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering foretaget ved brug af en computer-genereret random-sekvens med et interaktivt web-responssystem. Randomiseringen var stratificeret efter geografi og CRP-niveau ( $\leq 5$ mg/L eller $> 5$ mg/L). Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge, ixekizumab hver 4. uge, adalimumab 40 mg hver 2. uge eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personel og deltagere var blinde til den allokerede behandling. Double dummy-design, hvor ixekizumab og adalimumab havde en matchende placebo. Ixekizumab og dets matchende placebo var visuelt ens, men adskilte sig fra adalimumab og dets matchende placebo, som ligeledes var visuelt ens. Forudfyldte sprøjter.  Studiet kørte over 52 uger efterfulgt af en optionel valgfri open-label-ekstensionsperiode på 2 år. Efter 16-ugers dobbeltblindet periode blev patienter i placebo- og adalimumab-armene randomiseret på ny til enten IXEQ2W eller IXEQ4W uden at bryde maskeringen af behandlingsallokering.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



**Tabel 9. Vurdering af risiko for bias – COAST-W-studiet**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering foretaget ved brug af en computer-genereret random-sekvens med et interaktivt web-responssystem. Randomiseringen var stratificeret efter geografi og MRI og CRP-status. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge, ixekizumab hver 4. uge eller placebo (n = 105).
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personel og deltagere var blandede til den allokerede behandling. Ixekizumab og dets matchende placebo var visuelt ens. Forudfyldte sprøjter.  Studiet kørte over 52 uger efterfulgt af en valgfri open-label-ekstensjonsperiode på 2 år (COAST-Y-studiet).
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.





**Table 10. Assessment of risk of bias – ABILITY-1 study**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddykning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Central randomisering foretaget ved brug af et interaktivt web-responssystem. Der mangler oplysninger om stratificering. Patienterne blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg hver 2. uge eller matchende placebo.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet studie. Studiet kørte over 12 uger.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog minimum én studiedosis, dog med undtagelse fra ét studiested pga. investigator <i>non-compliance</i> . Sikkerhedsanalyser blev foretaget på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Non-responder imputation blev brugt ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



## Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – ixekizumab sammenlignet med adalimumab til behandling af behandlingsnaive patienter med AS

Tabel 11. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1, COAST-V-studiet, ixekizumab vs. adalimumab [12]

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Adalimumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ASAS40, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	39/81	32/90	RR: 1,35 [0,95; 1,94]	12,6 %-point [-2,1; 27,3]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
BASDAI50, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	34/81	29/90	RR: 1,30 [0,88; 1,93]	9,8 %-point [-4,7; 24,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
ASAS < 2,1, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	35/81	34/90	RR: 1,14 [0,79; 1,65]	5,4 %-point [-9,3; 20,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Ophør pga. uønskede hændelser, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	0/81	1/90	RR: 0,37 [0,02; 8,96]	-1,1 %-point [-6,2; 3,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Adalimumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Alvorlige infektioner, 16 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	1/81	1/90	RR: 1,11 [0,07; 14,48]	0,1 %-point [-5,1; 5,8]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne – ingen data													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK	
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne – ingen data													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK	
SF-36 - det fysiske komponent summary													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	7,7 point	6,9 point	-	0,8 point [-1,3; 2,9]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Ophør pga. manglende effekt, 16 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	1/81	0/90	RR: 3,33 [0,14; 80,60]	1,2 %-point [-1,2; 3,6]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	

**Kvalitet af den samlede evidens** LAV<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



## Klinisk spørgsmål 2 – ixekizumab sammenlignet med adalimumab til behandling af behandlingsnaive patienter med nr-axSpA

Tabel 12. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, COAST-X-studiet, ixekizumab vs. placebo [18]

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ASAS40, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	34/96	20/105	RR: 1,86 [1,15; 3,0]	16,4 %-point [4,2; 28,5]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
BASDAI50, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	30/96	15/105	RR: 2,19 [1,26; 3,81]	17,0 %-point [5,5; 28,4]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
ASAS < 2,1, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	26/96	13/105	RR: 2,23 [1,22; 4,09]	15,3 %-point [4,3; 26,3]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Ophør pga. uønskede hændelser, 16 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	0/96	2/105	RR: 0,22 [0,01; 4,45]	-1,9 %-point [-4,6; 0,7]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Alvorlige infektioner – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	0/96	0/96	-	-	-	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SF-36 - det fysiske komponent summary												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	8,06 point	5,21 point	-	2,85 point [0,61; 5,09]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Ophør pga. manglende effekt – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b> LAV <sup>c</sup>												

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

<sup>c</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 13. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 2, ABILITY-1-studiet, adalimumab vs. placebo [20]

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
ASAS40, 12 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	33/91	14/94	RR: 2,43 [1,4; 4,24]	21 %-point [9; 34]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
BASDAI50, 12 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	32/91	14/94	RR: 2,36 [1,35; 4,13]	20 %-point [8; 32]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
ASAS < 2,1 – ingen data													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK	
Ophør pga. uønskede hændelser, 12 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	2/95	1/97	RR: 2,04 [0,19; 22,15]	1,1 %-point [-2,4; 4,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Alvorlige infektioner – ingen data													
-	-	-	-	-	-	-	0/95	0/97	-	-	-	KRITISK	
SF-36 - det fysiske funktion-subdomæne – ingen data													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ixekizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SF-36 - det fysiske smerte-subdomæne – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
SF-36 - det fysiske komponent summary												
-	-	-	-	-	-	-	5,5 point	2,0 point	-	-	-	KRITISK
Ophør pga. manglende effekt – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b> LAV <sup>c</sup>												

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

<sup>c</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.