

# Medicinrådets anbefaling vedr. bimekizumab til behandling af rygsøjlegigt

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 13. december 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 13. december 2023

**Dokumentnummer** 183044

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Bimekizumab (Bimzelx)

**Indikation** Non-radiografisk aksial spondylarthritis (nr-axSpA):  
Bimekizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv non-radiografisk aksial spondylarthritis med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-scanning (MR-scanning), som har haft utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).  
Ankyloserende spondylitis (AS, radiografisk aksial spondylarthritis):  
Bimekizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis, som har haft utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for konventionel behandling.

**Lægemiddelfirma** UCB Nordic A/S

**ATC-kode** L04AC21

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 03-02-2023

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 24. september 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 8. november 2023

**Rådets anbefaling** 13. december 2023

**Sagsbehandlingstid** 80 dage (11 uger og 3 dage)



**Sagsbehandling**

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme

---



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** bimekizumab til behandling af patienter med ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondylartrit (de to typer af rygsøjlegigt), som ikke har haft tilstrækkelig gavn af konventionel behandling med NSAID (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler).

Hos behandlingsnaive patienter (b/tsDMARD-naive patienter) kan behandling med bimekizumab reducere patienternes sygdomsaktivitet og hjælpe til at bevare patienternes funktionsevne. Behandlingen ser ud til at være sammenlignelig med den behandling, patienterne får i dag. Dog er omkostningerne til behandlingen med bimekizumab højere end den behandling, behandlingsnaive patienter får i dag.

For behandlingserfarne patienter (b/tsDMARD-erfarne patienter) er der kun sparsom evidens for effekten. Det er derfor usikkert, om bimekizumab er lige så effektiv som den behandling, disse patienter får i dag.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet bimekizumab til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA), som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S.

## 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 bækkenleddene (sacroiliacaleddene) [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]. 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 ifølge de modificerede New York-kriterier for AS [4]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd, og den debuterer typisk hos yngre (< 45 år) [2].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i september 2020 og 2021 registreret hhv. 2.309 patienter og 2.631 patienter med rygsøjlegigt i biologisk behandling [5]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne med rygsøjlegigt har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

## Bimekizumab

Bimekizumab er indiceret til behandling af rygsøjlegigt (AS og nr-axSpA) hos voksne patienter, som har intolerance overfor eller utilstrækkeligt behandlingsrespons på konventionel terapi.

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

Bimekizumab administreres som subkutan injektion i doser af 160 mg givet hver fjerde uge. Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, hvor der ikke ses bedring efter 16-ugers behandling.



### Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer for at optimere patientens livskvalitet ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [6].

Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Ved utilstrækkelig effekt af denne behandling kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (bDMARDs)) eller syntetiske targeterede DMARDs (tsDMARDs) indledes. Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af rygsøjlegigt: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab og secukinumab. Til AS anvendes desuden upadacitinib. Medicinrådet betragter lægemidlerne, bortset fra upadacitinib, som ligestillede i forhold til effekt og sikkerhed. I dansk klinisk praksis er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer.

### Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af bimekizumab vs. placebo til hhv. nr-axSpA og AS er undersøgt i fase III-studierne BE MOBILE 1 og 2. I studierne indgår både b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter.

Medicinrådets vurdering af bimekizumab til behandlingsnaive patienter med AS er baseret på en indirekte sammenligning med adalimumab. I sammenligningen indgår kun subpopulationerne af behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2. Der indgår i alt tre randomiserede studier af adalimumab vs. placebo. I BE MOBILE 2 opnåede 46 % af de behandlingsnaive patienter 40 % reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS-kriterierne (ASAS40) vs. 23 %, som modtog placebo. Ved behandling med adalimumab opnåede 35-46 % af patienter ASAS40 vs. 10-18 %, som modtog placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel mellem bimekizumab og adalimumab vedr. dette eller øvrige effektmål.

Medicinrådets vurdering af bimekizumab til behandlingserfarne patienter med AS er baseret på en indirekte sammenligning med ixekizumab. Sammenligningen er baseret på subpopulationen af behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 vs. ITT-populationen i et randomiseret studie af ixekizumab vs. placebo, hvor alle patienter er behandlingserfarne. I BE MOBILE 2 opnåede 41 % af behandlingserfarne patienter ASAS40 vs. 18 %, som modtog placebo. Ved behandling med ixekizumab opnåede 25 % af behandlingserfarne patienter ASAS40 vs. 13 %, som modtog placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og ixekizumab vedr. dette eller øvrige effektmål.

Medicinrådets vurdering af bimekizumab til behandlingsnaive patienter med nr-axSpA er baseret på en indirekte sammenligning med adalimumab. I sammenligningen indgår kun subpopulationerne af behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 1 og ét randomiseret studie af adalimumab vs. placebo. I BE MOBILE 1 opnåede 47 % af behandlingsnaive patienter ASAS40 ved behandling med bimekizumab vs. 23 %, som modtog placebo. Ved



behandling med adalimumab opnåede 36 % af patienter ASAS40 vs. 15 %, som modtog placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel mellem bimekizumab og adalimumab vedr. dette eller øvrige effektmål.

Medicinerådets vurdering af bimekizumab til behandlingserfarne patienter med nr-axSpA er baseret på en indirekte sammenligning med secukinumab. Sammenligningen er baseret på ITT-populationen i BE MOBILE 1, hvor ca. 11 % af patienterne er behandlingserfarne. Der indgår ét randomiseret studie af secukinumab vs. placebo, hvor 10 % af patienterne er behandlingserfarne. I BE MOBILE 1 opnåede 48 % af patienterne ASAS40 ved behandling med bimekizumab vs. 21 %, som modtog placebo. Ved behandling med secukinumab opnåede 41 % af patienter ASAS40 vs. 28 %, som modtog placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel mellem bimekizumab og secukinumab vedr. dette eller øvrige effektmål.

Der var nogen variation i graden af inflammation målt ved niveauet af c-reaktivt protein (CRP) ved baseline mellem BE MOBILE 1 og 2 og komparatorstudierne, hvilket bidrager med usikkerhed til vurderingen. I BE MOBILE-studierne var der generelt høje placeborespons, som ikke kan forklares ud fra det tilgængelige data. Høje placeborespons, som ikke kan forklares ud fra det tilgængelige data. Høje placeborespons, som ikke kan forklares ud fra det tilgængelige data. Høje placeborespons, som ikke kan forklares ud fra det tilgængelige data. Høje placeborespons, som ikke kan forklares ud fra det tilgængelige data.

Fordi patienter i dansk klinisk praksis behandles med adalimumab som førstevalg, er potentielle kandidater til behandling med bimekizumab i dansk praksis b/ts-DMARD-behandlingserfarne patienter. Derfor er det særligt vigtigt at kunne påvise effekten af bimekizumab hos disse patienter. I BE MOBILE-studierne indgår kun få behandlingserfarne patienter, og der er derfor begrænset evidens hos denne patientgruppe. Således kunne der for behandlingserfarne patienter med AS i BE MOBILE 2 ikke påvises forskel til placebo ved behandling med bimekizumab på effektmål vedr. sygdomsaktivitet. Punktestimaterne for effekt hos behandlingserfarne patienter er dog i overensstemmelse med punktestimaterne for effekt hos behandlingsnaive patienter. I BE MOBILE 1 kunne subgruppeanalysen af behandlingserfarne patienter med nr-axSpA påvise bedre effekt af bimekizumab vs. placebo vedr. det primære effektmål. I studiet indgik dog kun 27 behandlingserfarne patienter, og analysen er derfor behæftet med usikkerhed.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med bimekizumab var infektioner i de øvre luftveje samt oral candidiasis (gærsvampeinfektion i mund og svælg), men antallet af alvorlige infektioner var få. Der er rapporteret om tilfælde af neutropeni ved behandling med bimekizumab.

Andelen af patienter, som ophørte behandling på grund af uønskede hændelser, var få i alle inkluderede studier. Bimekizumabs bivirkningsprofil er sammenlignelig med bivirkningsprofilen af secukinumab og ixekizumab i overensstemmelse med deres ensartede virkningsmekanismer. Ved behandling med bimekizumab, secukinumab og ixekizumab er der rapporteret om tilfælde af ny eller forværret inflammatorisk tarmsygdom. Dette er alvorligt for patienten. Hvad angår sværhedsgrad af bivirkninger og mulighed for at behandle bivirkningerne er secukinumab, ixekizumab og adalimumabs bivirkningsprofiler generelt tilsvarende.



### Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en simpel prissammenligning, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af bimekizumab til behandling af patienter med aktiv nr-axSpA eller aktiv AS, som ikke har oplevet tilstrækkelig effekt af konventionel behandling. Analysen har en tidshorisont på 18 måneder, svarende til et forventet gennemsnitligt behandlingsforløb.

Da de eneste forventede forskelle, som indgår i analysen, er på lægemiddelomkostninger, er der tale om en simpel prissammenligning. Medicinerådet skelner i prissammenligningen ikke mellem nr-axSpA og AS for øvrige lægemidler end secukinumab, da lægemiddelomkostningerne for disse to grupper forventes at være de samme over den undersøgte tidsperiode.

Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse inkluderer de samme komparatorer, som ansøger har inkluderet, og som er gennemgået i den kliniske gennemgang.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem bimekizumab og adalimumab er ca. [REDACTED] DKK, mens de er ca. [REDACTED] DKK mellem bimekizumab og ixekizumab. De inkrementelle omkostninger mellem bimekizumab og secukinumab 150 mg er ca. [REDACTED] DKK, og mellem bimekizumab og secukinumab 300 mg ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

**Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Bimekizumab	Adalimumab	Ixekizumab	Secukinumab 150 mg	Secukinumab 300 mg
Lægemiddel- omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel, bimekizumab vs. komparator		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Budgetkonsekvenser

Medicinerådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da bimekizumab og de øvrige relevante lægemidler i sammenligningen er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros.





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>13</b>
1.1	Om vurderingen .....	13
1.2	Rygsøjlegigt .....	13
1.3	Bimekizumab .....	14
1.4	Nuværende behandling .....	15
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>16</b>
2.1	Litteratursøgning .....	16
2.2	Kliniske studier .....	17
2.2.1	BE MOBILE 1 .....	19
2.2.2	BE MOBILE 2 .....	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	20
2.3.1	Population .....	21
2.3.2	Intervention .....	25
2.3.3	Komparator .....	25
2.3.4	Effektmål .....	26
2.4	Sammenligning af effekt .....	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	28
2.5	Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. adalimumab til behandling af AS hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter. ....	28
2.5.1	Oversigt over effektestimater .....	28
2.5.2	ASAS40 .....	29
2.5.3	ASDAS < 2,1 .....	30
2.5.4	BASDAI50 .....	30
2.5.5	Livskvalitet målt ved SF-36 .....	31
2.6	Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. ixekizumab til behandling af AS hos b/tsDMARD behandlingserfarne patienter .....	33
2.6.1	Oversigt over effektestimater .....	34
2.6.2	ASAS40 .....	34
2.6.3	ASDAS < 2,1 .....	35
2.6.4	BASDAI50 .....	36
2.6.5	Livskvalitets målt ved SF-36 .....	37
2.7	Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. adalimumab til behandling af nr- axSpA hos b/tsDMARD behandlingsnaive patienter .....	38
2.7.1	Oversigt over effektestimater .....	38
2.7.2	ASAS40 .....	38
2.7.3	BASDAI50 .....	39
2.7.4	Livskvalitet målt ved SF36-PCS .....	40
2.8	Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. secukinumab til behandling af nr- axSpA hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter .....	41
2.8.1	Oversigt over effektestimater .....	42



2.8.2	ASAS40 .....	42
2.8.3	BASDAI50 .....	43
2.8.4	SF36-PCS.....	44
2.8.5	Effektdata hos bDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA i BE MOBILE 1 .....	45
2.9	Sammenligning af sikkerhed .....	47
2.9.1	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser .....	47
2.9.2	Gennemgang af bivirkningsprofilen .....	48
2.10	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	50
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse.....</b>	<b>50</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	50
3.2	Model .....	51
3.3	Omkostninger.....	51
3.3.1	Lægemiddelomkostninger .....	51
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	52
3.5	Resultater .....	52
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....	52
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	53
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>53</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag 1.....</b>	<b>59</b>



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<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>DANBIO:</b>	Dansk Reumatologisk Database
<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>i.v.:</b>	Intravenøst
<b>JAK-hæmmer:</b>	Januskinase-hæmmer
<b>MR:</b>	Magnetisk resonans
<b>NMSC:</b>	Non-melanom hudkræft
<b>Nr-axSpA:</b>	Non-radiografisk aksial spondylartrit
<b>NSAID:</b>	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PsA:</b>	Psoriasisartrit
<b>RADS:</b>	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )



- RR:** Relativ risiko
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- s.c.:** Subkutant
- SF-36:** *Short Form 36*
- SF-36 MCS:** *SF-36 mental component score*
- SF-36 PCS:** *SF-36 physical component score*
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TNF:** *Tumor necrosis factor*
- tsDMARD:** *Targeteret syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet bimekizumab til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA), som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDer).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S.

UCB Nordic A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. april 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 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 bækkenleddene (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 den debuterer typisk hos yngre (< 45 år) [2]. Sygdommen er kendetegnet ved varierende grad af inflammation påvist ved MR-scanning [8].

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 % [8].

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 ifølge de modificerede New York-kriterier for AS [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 symptomer, der er associeret med rygsøjlegigt, er også associeret med tarmbetændelse, psoriasis og regnbuehindebetændelse [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 [9].

Forekomsten af AS er ca. 0,5 % i Danmark, mens forekomsten af nr-axSpA skønnes til ca. 1,5 % [1,2]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i september 2020 og 2021 registreret hhv. 2.309 patienter og 2.631 patienter i biologisk behandling [5]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne med rygsøjlegigt har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

### 1.3 Bimekizumab

Bimekizumab er et humaniseret immunoglobulin G1/ K-monoklonalt antistof. Antistoffet kan binde og neutralisere interleukin (IL)-17A, IL-17F og IL-17AF-cytokiner, og herved forhindres, at IL-17A, IL-17F og IL-17AF bidrager til immunaktivering. Dermed kan bimekizumab begrænse den inflammatoriske reaktion.

Vurderingen omhandler følgende to EMA-godkendte indikationer:

#### *Non-radiografisk aksial spondylarthritis (nr-axSpA)*

Bimekizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv non-radiografisk aksial spondylarthritis med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-scanning (MR-scanning), som har haft utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

#### *Ankyloserende spondylitis (AS, radiografisk aksial spondylarthritis)*

Bimekizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis, som har haft utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for konventionel behandling.

Bimekizumab administreres som én subkutan injektion (s.c.) af 160 mg hver fjerde uge. Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, hvor der ikke ses bedring efter 16-ugers behandling.

Bimekizumab har herudover EMA-indikation til behandling af psoriasis arthritis (160 mg hver fjerde uge) og moderat til svær plaque-psoriasis (320 mg hver 8. uge efter induktionsbehandling). Medicinrådet har tidligere vurderet bimekizumab til behandling af moderat til svær plaque psoriasis og indplaceret lægemidlet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. denne indikation. Bimekizumab indgår desuden i den igangværende behandlingsvejledning til psoriasisartrit.



Bimekizumab har ikke orphan drug-status og har ikke været igennem *accelerated assessment* hos EMA.

## 1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer, som beskrevet i afsnit 1.2. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt eventuel medicinsk behandling kan påbegyndes [10]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [6].

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-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af rygsøjlegigt med konventionelle *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARD), men perifere ledmanifestationer ved rygsøjlegigt kan behandles med csDMARDs [1,2].

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)) eller syntetiske targeterede DMARDs (tsDMARDs) indledes. Betydelig sygdomsaktivitet er defineret som *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS)  $\geq 2,1$  eller *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) score  $\geq 40$  i vedvarende 4 uger hos patienter, hvor minimum to forskellige NSAID-præparater har haft utilstrækkelig effekt. Forhøjet baseline C-reaktivt protein (CRP) er en prognostisk faktor, som indikerer effekt af biologisk behandling [1,2].

Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af rygsøjlegigt:

- Adalimumab
- Certolizumab
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab
- Ixekizumab
- Secukinumab.

Til AS anvendes desuden upadacitinib (ikke ligestillet).

Medicinerådet betragter lægemidlerne bortset fra upadacitinib som ligestillede, men der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra Medicinerådet. Upadacitinib er ikke ligestillet med de øvrige lægemidler, fordi upadacitinib er en JAK-hæmmer, og der er en øget risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med denne type lægemidler. I dansk klinisk praksis





er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andre organer, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse (uveitis)), vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [1,2].

Der er ikke et klart defineret 2. valg, når en patient oplever behandlingssvigt ved behandling med et biologisk lægemiddel. Ved primært svigt (manglende respons) overvejes et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme. Ved sekundært svigt (aftaget respons på behandlingen) eller toksicitet kan patienten skifte til en ny behandling med samme virkningsmekanisme.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem bimekizumab og de relevante komparatorer eller øvrige b/tsDMARDs. Ansøger har derfor foretaget en systematisk litteratursøgning med det formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af bimekizumab sammenlignet med adalimumab, ixekizumab og secukinumab til behandling af AS og nr-axSpA. Studier, som er inkluderet i vurderingen, kan ses i Tabel 1.

Medicinerådet accepterer litteratursøgningen.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

**Table 1. Oversigt over kliniske studier, som indgår i vurderingen af bimekizumab**

Studienavn (NCT-nummer)	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i sammenligning af
BE MOBILE 1 (NCT03928704)	b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter med nr-axSpA.	Bimekizumab	Placebo	ASAS40 ved uge 16 ASDAS < 2,1 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF-36 PCS ved uge 16	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA. Bimekizumab vs. secukinumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.
BE MOBILE 2 (NCT03928743)	b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter med AS.	Bimekizumab	Placebo	ASAS40 ved uge 16 ASDAS < 2,1 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF-36 PCS og MCS ved uge 16	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS. Bimekizumab vs. ixekizumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med AS.
ATLAS (NCT00085644)	b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.	Adalimumab	Placebo	ASAS40 ved uge 12 BASDAI50 ved uge 12 SF-36 PCS og MCS ved uge 12	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.
Huang 2013 (NCT01114880)	b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.	Adalimumab	Placebo	ASAS40 ved uge 12 BASDAI50 ved uge 12 SF-36 PCS og MCS ved uge 12	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.



Studienavn (NCT-nummer)	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i sammenligning af
COAST-V (NCT02696785)	b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.	Ixekizumab	Placebo Adalimumab	ASAS40 ved uge 16 ASDAS < 2,1 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF36 PCS ved uge 16	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med AS.
COAST-W (NCT02696798)	b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med AS.	Ixekizumab	Placebo	ASAS40 ved uge 16 ASDAS < 2,1 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF36 PCS ved uge 16	Bimekizumab vs. ixekizumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med AS.
ABILITY-1 (NCT00939003)	b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.	Adalimumab	Placebo	ASAS40 ved uge 12 BASDAI50 ved uge 12 SF36 PCS ved uge 12	Bimekizumab vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.
PREVENT (NCT02696031)	b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter med nr-axSpA.	Secukinumab	Placebo	ASAS40 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF36 PCS ved uge 16	Bimekizumab vs. secukinumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.

Medicinerådet har udeladt studier, som undersøger effekt og sikkerhed af komparatorer, som Medicinerådet ikke har medtaget i vurderingen (se afsnit 2.3.3). For en komplet oversigt over de studier, som virksomheden har inkluderet, se virksomhedens ansøgning.



### 2.2.1 BE MOBILE 1

BE MOBILE 1 var et multi-center, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie af effekt og sikkerhed af bimekizumab hos voksne med nr-axSpA. Inklusion i studiet krævede nr-axSpA-diagnose ifølge ASAS klassifikationskriterier, alder  $\leq 45$  år ved symptomdebut og inflammatoriske rygsmerter i mindst tre måneder. Inklusion krævede Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  og rygsmerter  $\geq 4$  på en 0-10 på en skala fra BASDAI element 2. Desuden skulle patienterne have haft utilstrækkeligt respons på mindst to forskellige NSAID-lægemidler, være intolerante overfor eller have kontraindikation til NSAID. Hvis patienter var blevet behandlet med anti-TNF, så skulle de have haft utilstrækkeligt respons eller være intolerante overfor det for at kunne blive inkluderet.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til bimekizumab 160 mg subkutant hver fjerde uge eller placebo subkutant hver fjerde uge indtil uge 16. Efter uge 16 blev behandling med bimekizumab tilbudt til alle studiedeltagere. Det primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16.

### 2.2.2 BE MOBILE 2

BE MOBILE 2 var et multi-center, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie af effekt og sikkerhed af bimekizumab hos voksne med AS. Inklusion i studiet krævede AS-diagnose ifølge New York-kriterier for AS (Linden et al., 1984a), herunder sacroilitis dokumenteret ved røntgen, symptomvarighed på mindst 3 måneder, alder  $\leq 45$  år ved symptomdebut og moderat til svær sygdomsaktivitet. Moderat til svær sygdomsaktivitet var defineret ved Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  og rygsmerter  $\geq 4$  på en 0-10 på en skala fra BASDAI element 2. Desuden skulle patienterne have haft utilstrækkeligt respons på mindst to forskellige NSAID-lægemidler, være intolerante overfor eller have kontraindikation til NSAID. Hvis patienterne var blevet behandlet med anti-TNF, så skulle de have haft utilstrækkelig respons eller være intolerante overfor det for at kunne blive inkluderet.

Deltagerne blev randomiseret 2:1 til bimekizumab 160 mg subkutant hver fjerde uge eller placebo subkutant hver fjerde uge indtil uge 16. Efter uge 16 blev behandling med bimekizumab tilbudt til alle studiedeltagere. Det primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16.

Øvrige studiebeskrivelser kan ses i Bilag 1.



## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	<p>Voksne patienter med AS, som har utilstrækkeligt respons på NSAID'er.</p> <p>Voksne patienter med aktiv nr-axSpA med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning, som har utilstrækkeligt respons på NSAID'er.</p> <p>Indenfor begge indikationer har ansøger opdelt populationerne i b/tsDMARD-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter.</p>	<p>Populationerne er i overensstemmelse med de relevante populationer i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på antagelser om den danske patientpopulation.</p>
<b>Intervention</b>	<p>Bimekizumab 160 mg s.c. hver 4. uge.</p> <p>Behandlingen fortsættes, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.</p>	<p>Dosis af bimekizumab er i overensstemmelse med EMAS indikation og er den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Bimekizumab 160 mg s.c. hver 4. uge anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>
<b>Komparator</b>	<p>Adalimumab s.c. 40 mg hver anden uge anvendes som komparator til behandlingsnaive patienter.</p> <p>Ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) s.c. ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge og</p> <p>Secukinumab 150 mg s.c. ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af 150 mg en gang om måneden anvendes som komparatorer til behandlingserfarne patienter. Hos patienter med AS kan dosis øges til 300 mg baseret på klinisk respons.</p>	<p>Adalimumab er en TNFi, som er førstevalg til patienter i dansk klinisk praksis.</p> <p>Ixekizumab og secukinumab er IL-17-hæmmere, som begge er anbefalet af Medicinrådet til indikationerne. Medicinrådet anvender ixekizumab som komparator til behandlingserfarne patienter med AS, og secukinumab til behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.</p>	<p>Alle tre komparatorer i de angivne doser anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>
<b>Effektmål</b>	<p>ASAS40, ASDAS &lt; 2,1, BASDAI50, SF-36 PCS, SF-36 MCS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser.</p>	<p>De valgte effektmål er anerkendte effektmål til vurdering af sygdomsaktivitet i studier vedrørende AS og nr-axSpA.</p> <p>Ansøger har indsendt en post-hoc analyse vedr. forekomsten af uveitis i studierne. Medicinrådet har ikke inddraget denne i vurderingen.</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ikke effektmål.</p>



### 2.3.1 Population

Ansøger søger om anbefaling til voksne patienter med nr-axSpA med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet c-reaktivt protein (CRP) og/eller påvist ved MR-scanning, som har haft utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), og til voksne patienter med AS, som har utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor konventionel behandling med NSAID'er.

For hver af de to indikationer har ansøger delt populationen op i patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling med b/tsDMARDs (behandlingsnaive patienter), og patienter, som tidligere har modtaget behandling med b/tsDMARDs (behandlingserfarne patienter), og vurderingen omfatter således fire populationer.

I BE MOBILE 1 er hhv. 7,8 % og 13,5 % (bimekizumab og placebo) behandlingserfarne, og i BE MOBILE 2 er hhv. 16,7 % og 15,3 % af patienterne i hver arm behandlingserfarne. I sammenligningen af effekten hos behandlingsnaive patienter med nr-axSpA og AS indgår kun subpopulationen af behandlingsnaive patienter fra hhv. BE MOBILE 1 og 2, som sammenlignes med ITT-populationerne i komparatorstudierne, hvor alle patienter er behandlingsnaive.

I sammenligningen af effekt hos behandlingserfarne patienter med AS indgår kun subpopulationen af behandlingserfarne patienter fra BE MOBILE 2 i sammenligning med ITT-populationen i komparatorstudiet COAST W<sup>1</sup>, hvor alle patienter er behandlingserfarne.

I sammenligningen af effekt hos behandlingserfarne patienter med nr-axSpA indgår den blandede population af patienter i BE MOBILE 1 (ITT-populationen), som sammenlignes med en blandet population (9,8 % og 8,1 % behandlingserfarne i hhv. secukinumab og placeboarmen) i komparatorstudiet (PREVENT).

Baselinekarakteristika for patienter i hver sammenligning kan ses i Tabel 3 og Tabel 4.

---

<sup>1</sup> Ansøger har også foretaget en sammenlignende analyse af ITT-populationen i BE MOBILE 2 vs. ITT-populationen i COAST W (100 % behandlingserfarne), men Medicinrådet har ikke medtaget denne i vurderingen.



**Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i studier, som indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed til patienter med AS**

Studie	BE MOBILE 2	BE MOBILE 2	ATLAS	ATLAS	Huang 2014	Huang 2014	COAST-V	COAST-V	COAST-V	COAST-W	COAST-W
Behandlingsarm	Bimekizumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Ixekizumab	Placebo	Ixekizumab	Placebo
<b>N, ITT</b>	221	111	208	107	229	115	90	81	87	114	104
<b>Alder, gennemsnit (SD)</b>	41 (12,1)	39,2 (12,6)	41,7 (11,69)	43,4 (11,32)	30,1 (8,7)	29,6 (7,5)	41,8 (11,4)	41 (12,1)	42,7 (12)	47,4 (13,4)	46,6 (12,7)
<b>Mænd %</b>	72,40 %	72,10 %	75,50 %	73,80 %	80,80 %	82,60 %	81 %	84 %	83 %	79,80 %	83,70 %
<b>HLA-B27 positive %</b>	86,40 %	83,80 %	78,40 %	79,40 %	95,60 %	94,80 %	91 %	93 %	89 %	IR	IR
<b>CRP mg/L gennemsnit (SD)</b>	8,2 <sup>†</sup>	6,3 <sup>†</sup>	18 (22)	22 (29)	22,4 (24)	23 (30)	12,5 (17,6)	12,2 (13,3)	16 (21)	IR	IR
<b>BASDAI, gennemsnit (SD)</b>	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	6 (1,4)	6,2 (1,4)	6,7 (1,5)	6,8 (1,3)	6,8 (1,2)	7,5 (1,3)	7,3 (1,3)
<b>ASDAS-CRP, gennemsnit (SD)</b>	3,7 (0,8)	3,7 (0,8)	IR	IR	3,7 (0,9)	3,7 (1)	3,7 (0,8)	3,7 (0,7)	3,9 (0,7)	4,2 (0,9)	4,1 (0,8)
<b>Samlet smerte i rygsøjlen, gennemsnit (SD)</b>	7,1 (1,6)	7,2 (1,2)	64,4 (20,9)	67,2 (21,5)	6,8 (1,5)	6,7 (1,6)	IR	IR	IR	IR	IR



Studie	BE MOBILE 2	BE MOBILE 2	ATLAS	ATLAS	Huang 2014	Huang 2014	COAST-V	COAST-V	COAST-V	COAST-W	COAST-W
Sygdomsvarighed, år (SD)	14,2 (11,0)	11,9 (8,6)	11,3 (9,99)	10,0 (8,34)	8,1 (6,0)	7,7 (4,7)	15,6 (9,3)	15,8 (11,2)	16,6 (10,1)	18,8 (11,6)	19,9 (11,6)
Tids siden første axSpA-diagnose, år (SD)	6,7 (8,3)	5,7 (6,9)	IR	IR	3,0 (3,8)	3,0 (3,2)	7,5 (7,5)	8,3 (9,6)	6,8 (7,6)	10,1 (7,8)	13,0 (10,5)
Tidligere bDMARD-behandling %	16,7 %	15,3 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %

SD: standardafvigelse. IR: ikke rapporteret. †Median

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i studier, som indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed til patienter med nr-axSpA

Studie	BE MOBILE 1	BE MOBILE 1	ABILITY-1	ABILITY-1	PREVENT	PREVENT	PREVENT
Behandlingsarm	Bimekizumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Secukinumab med loading dose	Secukinumab uden loading dose	Placebo
N, ITT	128	126	95	97	185	184	186
Alder, gennemsnit (SD)	39,5 (11,1)	39,4 (11,8)	37,6 (11,3)	38,4 (10,4)	39,1 (11,5)	39,8 (11,68)	39,3 (11,5)
Mænd %	57 %	51,60 %	46,30 %	41,20 %	43,20 %	45,70 %	48,90 %





Studie	BE MOBILE 1	BE MOBILE 1	ABILITY-1	ABILITY-1	PREVENT	PREVENT	PREVENT
HLA-B27 positive %	80,50 %	74,60 %	82 %	74 %	73,50 %	63,60 %	69,40 %
CRP mg/L gennemsnit (SD)	6,1†	6,5†	6,8 (11,8)	7,6 (10,2)	13,17 (27,21)	9,67 (15,82)	10,76 (21,34)
BASDAI, gennemsnit (SD)	6,9 (1,2)	6,7 (1,3)	6,4 (1,5)	6,5 (1,6)	7,08 (1,33)	6,93 (1,45)	6,76 (1,24)
ASDAS-CRP, gennemsnit (SD)	3,7 (0,8)	3,7 (0,7)	3,2 (0,8)	3,4 (0,8)	3,7 (0,87)	3,59 (0,78)	3,49 (0,81)
Samlet smerte i rygsøjlen, gennemsnit (SD)	7,3 (1,5)	7,1 (1,6)	6,9 (1,8)	7 (1,7)	7,33 (1,30)	7,2 (1,45)	7,1 (1,25)
Sygdomsvarighed, år (SD)	9,1 (8,7)	9,0 (9,0)	10,1 (9,0)	10,1 (8,8)	8,72 (9,27)	8,57 (8,64)	8,39 (8,34)
Tid siden første axSpA-diagnose, år (SD)	3,7 (6,2)	3,6 (5,4)	2,7 (4,2)	3,0 (3,8)	2,75 (4,63)	2,12 (3,05)	2,96 (5,01)
Tidligere bDMARD-behandling %	7,80 %	13,50 %	0 %	0 %	11,40 %	9,80 %	8,10 %

SD: standardafvigelse. †Median



### **Medicinrådets vurdering af population**

Populationerne er i overensstemmelse med de relevante populationer i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis vil nogle patienter have været behandlet med TNFi eller andre biologiske lægemidler, mens andre vil være behandlingsnaive. Studier af patienter med rygsøjlegigt har tidligere kun inkluderet behandlingsnaive patienter, mens studier indenfor de senere år også inkluderer en andel patienter, som er behandlingserfarne. Medicinrådet hæfter sig dog ved, at antallet af behandlingserfarne patienter i studierne af bimekizumab er lavt, hvilket bidrager med væsentlig usikkerhed ved sammenligningen.

Patientkarakteristika afviger ikke væsentligt fra den relevante danske patientpopulation. Patienterne i BE MOBILE-studierne ser dog ud til at være mindre syge baseret på deres CRP-niveauer.

Medicinrådet accepterer populationen.

### **2.3.2 Intervention**

Bimekizumab 160 mg s.c. hver 4. uge.

### **Medicinrådets vurdering af intervention**

Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.

### **2.3.3 Komparator**

Flere bDMARDs og et tsDMARD anvendes i dag til behandling af AS og nr-axSpA.

Adalimumab, ixekizumab og secukinumab er valgt som komparatorer. Adalimumab er en TNFi, som administreres subkutant af 40 mg hver anden uge. Ixekizumab og secukinumab er IL-17-hæmmere og har dermed en anden virkningsmekanisme end TNFi. Ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) administreres subkutant ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge. Secukinumab 150 mg administreres subkutant ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 uger, hvorefter behandlingen gentages en gang om måneden. Hos patienter med AS kan dosis øges til 300 mg baseret på klinisk respons.

Behandlingen med adalimumab, ixekizumab og secukinumab fortsættes, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.

### **Medicinrådets vurdering af komparator**

Adalimumab er førstevalg til langt de fleste patienter med nr-axSpA og AS med behov for biologisk behandling i Danmark, og der er god klinisk erfaring med behandlingen. Adalimumab anvendes i den EMA-godkendte dosering 40 mg hver anden uge. Medicinrådet vurderer, at adalimumab er den rette komparator til b/tsDMARD behandlingsnaive patienter for begge indikationer.



Ixekizumab og secukinumab er anbefalet som standardbehandling til behandling af patienter med nr-axSpA og AS<sup>2</sup> i dansk klinisk praksis. Ixekizumab og secukinumab anvendes i de EMA-godkendte doseringer som beskrevet ovenfor. Begge lægemidler er IL-17-hæmmere, og Medicinrådet vurderer, at det er relevant at anvende et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme end TNF-hæmmer som komparator til b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter, fordi en del af disse patienter vil skulle skifte behandling til et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme.

Medicinrådet vurderer, at det er tilstrækkeligt at anvende én komparator for behandlingserfarne patienter til hver indikation. For behandlingserfarne patienter med AS anvender Medicinrådet derfor ixekizumab som komparator. For behandlingserfarne patienter med nr-axSpA anvender Medicinrådet secukinumab som komparator.

### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene ASAS40, ASDAS < 2,1, BASDAI50, SF-36 PCS, SF-36 MCS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. ASAS40, ASDAS < 2,1 og BASDAI50 anvendes til at vurdere sygdomsaktivitet, mens SF-36 anvendes til at vurdere patienternes livskvalitet. Effektmålenes definition kan ses i Tabel 5.

Resultater for effekt er opgjort ved uge 16 i BE MOBILE 1 og 2, der undersøger effekten af bimekizumab, i COAST-studierne, der undersøger effekten af ixekizumab, og hvor adalimumab indgår som komparator, samt i PREVENT, der undersøger effekten af secukinumab. I studierne ATLAS, ABILITY-1 og Huang 2013, som alle undersøger effekten af adalimumab, er resultaterne for effekt opgjort efter 12 uger.

Ansøger har desuden foretaget en analyse af forekomsten af uveitis i BE MOBILE-studierne.

**Tabel 5. Definition af effektmål, som indgår i den sammenlignende analyse**

Effektmål	Definition
<b>ASAS40</b>	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 (score fra 0-10), smertevurdering (score fra 0-10), funktion målt ved Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (score fra 0-10) og inflammation (morgenstivhedens sværhedsgrad og varighed, score fra 0-10).
<b>ASDAS &lt; 2,1</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) er et komposit effektmål, 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

<sup>2</sup> Secukinumab til AS er ikke behandlet i Medicinrådet, men indgår som muligt førstevalg i RADS' behandlingsvejledning for AS ([bgn-aspa-31-237690.pdf \(rads.dk\)](https://www.rads.dk/bgn-aspa-31-237690.pdf)).



Effekt mål	Definition
	af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge samt CRP. Alle målinger, undtagen CRP, scores på en skala fra 0-10 (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet). En ASDAS-score < 2,1 definerer lav sygdomsaktivitet, og en score < 1,3 definerer inaktiv sygdom.
<b>BASDAI50</b>	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 en 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 $\geq 50\%$ .
<b>SF-36</b>	Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau, og behandlingsmålet ved behandling af nr-axSpA er bl.a. at forbedre patienternes livskvalitet.  SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorere kan opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet. For patienter med kronisk leddegigt er den mindste klinisk relevante forskel for den sammenfattede score for den fysiske komponent i et studie rapporteret som en forskel på 7,2 point fra baseline [12].

### Medicinrådets vurdering af effekt mål

De valgte effekt mål er anerkendte effekt mål til vurdering af sygdomsaktivitet og livskvalitet i studier vedrørende rygsøjlegigt (AS og nr-axSpA).

Effekt målene er opgjort til forskellige tidspunkter mellem studierne (hhv. ved 12 og 16 uger). Lægemidlernes effekt indtræder dog indenfor 12 uger, mens der kun er en lille yderligere forbedring i effekt mellem 12 og 16 uger. Derfor vurderer Medicinrådet, at resultater for effekt opgjort til forskellige tidspunkter kan anvendes i den sammenlignende analyse.

Tidshorisonten på 12-16 uger er kort, taget i betragtning at sygdommen er kronisk, men Medicinrådet vurderer, at denne tidshorisont er tilstrækkelig til at vurdere lægemidlernes effekt på kort sigt og til at sammenligne lægemidlernes effekt.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af effekt mål.

Medicinrådet har ikke inddraget opgørelsen af forekomsten af uveitis i vurderingen, fordi analysen er en post hoc analyse.



## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har ikke identificeret direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) af bimekizumab og adalimumab, secukinumab eller ixekizumab. Ansøger har i stedet lavet indirekte sammenligninger mellem bimekizumab og den relevante komparator for hver subpopulation ved Buchers metode.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Studierne er sammenlignelige i forhold til design og studiepopulationer. Medicinrådet accepterer ansøgers analyse, og Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

## 2.5 Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. adalimumab til behandling af AS hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter.

Effekt af bimekizumab sammenlignet med adalimumab til behandling af AS hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter er baseret på studierne BE MOBILE 2, ATLAS, HUANG 2013 og COAST V. I analysen indgår subpopulationen af b/ts-DMARD-behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2 (84 % af patienter) samt ITT-populationerne i ATLAS, HUANG 2013 og COAST V. I disse studier er alle patienter b/ts-DMARD-behandlingsnaive.

### 2.5.1 Oversigt over effektestimater

**Tabel 6. Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. adalimumab til behandling af AS hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter**

Effektmål	Bimekizumab vs. placebo Risikodifference %-point (95 % CI)	Adalimumab vs. placebo Risikodifference %-point (95 % CI)	Bimekizumab vs. adalimumab Risikodifference %-point (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	22 (11; 33)	29 (23; 34)	-6 (-19; 6)
Andel patienter, som opnår ASDAS < 2,1	28 (17; 38)	25 (13; 37)	2 (-14; 19)
Andel patienter, som opnår BASDAI50	24 (13; 36)	28 (22; 34)	-3 (-16; 10)



	Bimekizumab vs. placebo	Bimekizumab vs. placebo	Bimekizumab vs. adalimumab
	Forskel i ændring	Forskel i ændring	Forskel i ændring
Ændring fra baseline i SF-36 PCS, point	3,70 (1,62; 5,78)	3,46 (2,45; 4,47)	0,24 (-2,07; 2,55)
Ændring fra baseline i SF-36 MCS, point	0,70 (-1,20; 2,60)	1,37 (-0,23; 2,96)	-0,67 (-3,15; 1,81)

### 2.5.2 ASAS40

I BE MOBILE 2 opnåede ca. 46 % af behandlingsnaive patienter ASAS40 ved behandling med bimekizumab vs. 23 %, som modtog placebo. Ca. 35-45 % af patienter opnåede ASAS40 ved behandling med adalimumab vs. 10-18 %, som modtog placebo. Resultaterne kan ses i Tabel 7. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. adalimumab gav en estimeret risikodifferens på 6 %-point (19; 6).

**Tabel 7. ASAS40 (Data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter i BE MOBILE 2 vs. adalimumab metaanalyse af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95%CI)	ARD %-point (95 %CI)
ATLAS	Adalimumab	Placebo	12	83	208	14	107	3,05 (1,82; 5,11)	27 (18; 36)
Huang 2013	Adalimumab	Placebo	12	102	229	11	115	4,66 (2,61; 8,32)	35 (27; 43)
COAST-V	Adalimumab	Placebo	16	32	90	16	87	1,93 (1,15; 3,26)	17 (4; 30)
Meta-analysis	<b>Adalimumab</b>	<b>Placebo</b>						<b>2,93 (2,15; 4,00)</b>	<b>29 (23; 34)</b>
BE MOBILE 2 naive	Bimekizumab	Placebo	16	84	184	22	94	1,95 (1,31; 2,90)	22 (11; 33)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>						<b>0,67 (0,40; 1,10)</b>	<b>-6 (-19; 06)</b>



### Medicinerådets vurdering af ASAS40

Der er betydelig forskel i respons mellem placebogruupperne i studierne (10-23 %), og placeboresponsen var meget højt i BE MOBILE 2-studiet. Denne forskel bidrager med usikkerhed til sammenligningen mellem studierne. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem lægemidlerne vedr. effektmålet ASAS40.

### 2.5.3 ASDAS < 2,1

I BE MOBILE 2 opnåede ca. 47 % af patienterne lav sygdomsaktivitet målt som ASDAS < 2,1 ved behandling med bimekizumab vs. 19 % ved behandling med placebo. Ca. 38 % af patienter, som blev behandlet med adalimumab, vs. ca. 13 %, som modtog placebo, opnåede ASDAS < 2,1 (se Tabel 8). Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. adalimumab gav en estimeret risikodifferens på 2 %-point (-14; 19).

**Tabel 8. ASDAS < 2,1 (Data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2 vs. adalimumab metaanalyse for b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n interven- tion	N interven- tion	n kompara- -tor	N komparat or	RR (95%CI)	ARD %- point (95%CI)
COAST-V	Adalimu- mab	Placebo	16	34	90	11	87	2,99 (1,62; 5,51)	25 (13; 37)
BE MOBILE 2 naive	Bimekizu- mab	Placebo	16	86	184	18	94	2,44 (1,57; 3,80)	28 (17; 38)
Indirekte sammen- ligning	<b>Bimekizu- mab</b>	<b>Adalimu- mab</b>						<b>0,82 (0,38; 1,74)</b>	<b>2 (-14; 19)</b>

### Medicinerådets vurdering af ASDAS < 2,1

En stor andel patienter opnåede lav sygdomsaktivitet målt ved ASDAS < 2,1, men placeboresponsen i studiet var højt, hvilket skaber usikkerhed om effekten. Effekten af adalimumab på effektmålet ASDAS < 2,1 er kun undersøgt i ét af de inkluderede studier (COAST-V). Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel i effekt.

### 2.5.4 BASDAI50

Andelen af patienter, der opnåede BASDAI50, var ca. 49 % ved behandling med bimekizumab vs. ca. 24 % ved behandling med placebo. Ved behandling med adalimumab var andelen af patienter, der opnåede respons, 32-50 %, vs. 16-18 % ved behandling med placebo. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. adalimumab gav en estimeret risikodifference på -3 (-16; 10) (Tabel 9).



**Tabel 9. BASDAI 50 (Data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2 vs. adalimumab metaanalyse af b/tsDMARD behandlingsnaive patienter)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95-% CI)	ARD %-point (95 % CI)
ATLAS	Adalimumab	Placebo	12	94	208	17	107	2,84 (1,79; 4,51)	29 (20; 39)
Huang 2013	Adalimumab	Placebo	12	114	229	19	115	3,01 (1,96; 4,64)	33 (24; 43)
COAST-V	Adalimumab	Placebo	16	29	90	15	87	1,87 (1,08; 3,24)	15 (2; 27)
Meta-analysis	<b>Adalimumab</b>	<b>Placebo</b>						<b>2,62 (2,00; 3,45)</b>	<b>28 (22; 34)</b>
BE MOBILE 2 naive	Bimekizumab	Placebo	16	90	184	23	94	2,00 (1,36; 2,94)	24 (13; 36)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>						<b>0,76 (0,48; 1,22)</b>	<b>-3 (-16; 10)</b>

#### Medicinerådets vurdering af BASDAI50

Placeboresponset vedr. effektmålet BASDAI50 var stort i BE MOBILE 2, hvilket bidrager med usikkerhed ved vurderingen af effekten af bimekizumab. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i effekten mellem bimekizumab og adalimumab.

#### 2.5.5 Livskvalitet målt ved SF-36

Livskvalitet er i studierne undersøgt ved det generiske spørgeskema SF-36, og resultaterne er rapporteret som scoren for den fysiske komponent (PCS) og scoren for den mentale komponent (MCS). Resultater for den fysiske komponent er rapporteret i alle tre inkluderede studier, som undersøger effekten af adalimumab, mens resultater for den mentale komponent er rapporteret i to af studierne (ATLAS og Huang 2013).

I alle studierne sås der en forbedring fra baseline i PCS og MCS. For PCS var der en statistisk signifikant forbedring ved behandling med hhv. bimekizumab og adalimumab sammenlignet med placebo.

For MCS kunne der ikke påvises statistisk signifikant forskel i effekt mellem hhv. bimekizumab og adalimumab og placebo, med undtagelse af studiet Huang et al., hvor der var en statistisk signifikant forskel mellem adalimumab og placebo. MCS er ikke opgjort i studiet COAST-V.





**Tabel 10. SF-36 PCS (Data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2 vs. adalimumab metaanalyse af b/tsDMARD-behandlingsnaive)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	N intervention	Gennemsnitlig ændring	SD	N komparator	Gennemsnitlig ændring	SD	Forskel i ændring (95 %CI)
Huang 2013	Adalimumab	Placebo	12	229	6,6	6,4	115	4	6,3	2,60 (1,17; 4,03)
ATLAS	Adalimumab	Placebo	12	208	6,9	8,7	107	1,6	8,3	5,30 (3,30; 7,30)
COAST-V	Adalimumab	Placebo	16	90	6,9	6,9	87	3,6	7	3,30 (1,25; 5,35)
Meta-analysis	<b>Adalimumab</b>	<b>Placebo</b>								<b>3,46 (2,45; 4,47)</b>
BE MOBILE 2 naive	Bimekizumab	Placebo	16	184	9,7	8,8	94	6	7,4	3,70 (1,62; 5,78)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>								<b>0,24 (-2,07; 2,55)</b>



**Tabel 11. SF-36 MCS (Data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter fra BE MOBILE 2 vs. adalimumab metaanalyse af b/tsDMARD-behandlingsnaive)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	N intervention	Gennemsnitlig ændring	SD	N komparator	Gennemsnitlig ændring	SD	Forskel i ændring (95%CI)
Huang 2013	Adalimumab	Placebo	12	229	5,1	9,9	115	2,8	9,4	2,30 (0,12; 4,48)
ATLAS	Adalimumab	Placebo	12	208	2,7	10	107	2,4	10	0,30 (-2,03; 2,63)
Meta-analysis	<b>Adalimumab</b>	<b>Placebo</b>								<b>1,37</b> <b>(-0,23;</b> <b>2,96)</b>
BE MOBILE 2 naive	Bimekizumab	Placebo	16	184	2,1	8,3	94	1,4	6,2	0,70 (-1,20; 2,60)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>								<b>-0,67</b> <b>(-3,15;</b> <b>1,81)</b>

#### Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36

Både bimekizumab og adalimumab viste forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo, men forskellene til placebo var små og ikke af stor betydning for patienten. Den indirekte sammenligning kunne ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og adalimumab vedr. den fysiske komponent af SF-36.

Forbedringerne i MCS var små for både bimekizumab og adalimumab, og for ingen af lægemidlerne kunne der påvises forskel i effekt til placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem adalimumab og bimekizumab.

## 2.6 Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. ixekizumab til behandling af AS hos b/tsDMARD behandlingserfarne patienter

Medicinerådet tager udgangspunkt i virksomhedens analyse af subpopulationen af behandlingserfarne patienter (16,3 %) i BE MOBILE 2 sammenlignet med ITT-populationen i COAST-W, hvor alle patienter er behandlingserfarne. I COAST-W blev ixekizumab administreret hver anden uge eller hver fjerde uge i to forskellige behandlingsarme. Kun resultater fra behandlingsarmen, hvor ixekizumab blev administreret hver fjerde uge, indgår i sammenligningen (Q4W). Resultater for de inkluderede effektmål er opgjort ved uge 16 i begge studier.



### 2.6.1 Oversigt over effektestimater

**Tabel 12. Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. ixekizumab til behandling af AS hos b/csDMARD behandlingserfarne patienter**

Effektmål	Bimekizumab vs. placebo	Ixekizumab vs. placebo	Bimekizumab vs. ixekizumab
	Risikodifference %-point (95 % CI)	Risikodifference %-point (95 % CI)	Risikodifference %-point (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	23 (-1; 47)	13 (3; 23)	10 (-16; 36)
Andel patienter, som opnår ASDAS < 2,1	13 (-4; 30)	13 (5; 21)	0 (-18; 19)
Andel patienter, som opnår BASDAI50	0 (-28; 27)	12 (3; 22)	-12 (-41; 17)

  

	Bimekizumab vs. placebo	Ixekizumab vs. placebo	Bimekizumab vs. ixekizumab
	Forskel i ændring	Forskel i ændring	Forskel i ændring
Ændring fra baseline i SF-36-PCS, point	2,50 (-2,51; 7,51)	4,90 (2,82; 6,98)	-2,40 (-7,83; 3,03)

### 2.6.2 ASAS40

I BE MOBILE 2 opnåede ca. 41 % af de behandlingserfarne patienter ASAS40 ved behandling med bimekizumab vs. ca. 18 % ved behandling med placebo. I COAST-W opnåede ca. 25 % af behandlingserfarne patienter respons ved behandling med ixekizumab vs. ca. 13 % ved placebo. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. ixekizumab gav en estimeret risikodifference på 10 (-16; 36).



**Tabel 13. ASAS40 (data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 vs. den behandlingserfarne population i COAST-W)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
COAST-W	Ixekizumab Q4W	Placebo	16	29	114	13	104	2,04 (1,12; 3,70)	13 (3; 23)
BE MOBILE 2 erfarne	Bimekizumab	Placebo	16	15	37	3	17	2,30 (0,77; 6,89)	23 (-1; 47)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Ixekizumab</b>						<b>1,13 (0,32; 3,94)</b>	<b>10 (-16; 36)</b>

#### Medicinerådets vurdering af ASAS40

Antallet af behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 var lille, og resultatet er forbundet med stor usikkerhed. Studiet kan således ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel mellem bimekizumab og ixekizumab.

#### 2.6.3 ASDAS < 2,1

I BE MOBILE 2 opnåede 19 % af behandlingserfarne patienter lav sygdomsaktivitet målt ved ASDAS < 2,1 ved behandling med bimekizumab vs. 6 % ved behandling med placebo. I COAST-W opnåede ca. 18 % af behandlingserfarne patienter ASDAS < 2,1 ved behandling med ixekizumab vs. 5 % ved behandling med placebo. Den indirekte sammenligning af bimekizumab og ixekizumab gav en estimeret risikodifference på 0 (-18; 19).



**Tabel 14. ASDAS < 2,1 (data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 vs. den behandlingserfarne population i COAST-W)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
COAST-W	Ixekizumab Q4W	Placebo	16	20	114	5	104	3,65 (1,42; 9,37)	13 (5; 21)
BE MOBILE 2 erfarne	Bimekizumab	Placebo	16	7	37	1	17	3,22 (0,43; 24,13)	13 (-4; 30)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Ixekizumab Q4W</b>						<b>0,88</b> <b>(0,10; 8,16)</b>	<b>0</b> <b>(-18; 19)</b>

#### Medicinerådets vurdering af ASDAS < 2,1

Det lave antal af behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 bidrager med stor usikkerhed til analysen. Således kunne resultaterne for BE MOBILE 2 ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel i effekt vedr. dette effektmål.

#### 2.6.4 BASDAI50

I BE MOBILE 2 opnåede 35 % af behandlingserfarne patienter BASDAI50 både ved behandling med bimekizumab og ved behandling med placebo. I COAST-W opnåede 22 % af behandlingserfarne patienter respons ved behandling med ixekizumab vs. 10 % ved behandling med placebo. Den indirekte sammenligning af bimekizumab og ixekizumab gav en estimeret risikodifferens på -12 (-41; 17).

**Tabel 15. BASDAI50 (data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 vs. den behandlingserfarne population i COAST-W)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95%CI)	ARD %-point (95%CI)
COAST-W	Ixekizumab Q4W	Placebo	16	25	114	10	104	2,28 (1,15; 4,52)	12 (3; 22)
BE MOBILE 2 erfarne	Bimekizumab	Placebo	16	13	37	6	17	1,00 (0,46; 2,17)	0 (-28; 27)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Ixekizumab Q4W</b>						<b>0,44</b> <b>(0,15; 1,23)</b>	<b>-12</b> <b>(-41; 17)</b>



### Medicinerådet vurdering af BASDAI50

Ved behandling med bimekizumab var der ikke forskel i andelen af behandlingserfarne patienter, der opnåede respons sammenlignet med placebo. Medicinerådet finder dette bekymrende. COAST-W kunne påvise, at flere behandlingserfarne patienter opnåede respons ved behandling med ixekizumab vs. placebo. Den indirekte analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og ixekizumab vedr. dette effektmål.

### 2.6.5 Livskvalitets målt ved SF-36

MCS er ikke opgjort i studiet COAST-W, hvorfor den mentale livskvalitet ikke indgår i sammenligningen.

I begge studier sås der en forbedring i fysisk livskvalitet målt ved PCS fra baseline til uge 16 (se Tabel 16).

**Tabel 16. SF-36 PCS BASDAI50 (data baseret på subgruppen af b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 2 vs. den behandlingserfarne population i COAST-W)**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	N intervention	Gennemsnitlig ændring	SD	N komparator	Gennemsnitlig ændring	SD	Forskel i ændring (95 % CI)
COAST-W	Ixekizumab Q4W	Placebo	16	114	6,3	7,5	104	1,4	8,2	4,90 (2,82; 6,98)
BE MOBILE 2 erfarne	Bimekizumab	Placebo	16	37	7,5	8,1	17	5	10	2,50 (-2,51; 7,51)
Indirekte sammenligning	Bimekizumab	Ixekizumab Q4W								-2,40 (-7,83; 3,03)

### Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36

Studiet BE MOBILE 2 kunne ikke påvise forskel i effekt ved behandling med bimekizumab vs. placebo vedr. effektmålet SF-36 PCS hos behandlingserfarne patienter. COAST-W kunne påvise en statistisk signifikant forbedring ved behandling med ixekizumab vs. placebo, men der er tale om en mindre forbedring i livskvalitet, og det er usikkert, hvilken betydning det har for patienten. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. ixekizumab kunne ikke påvise forskel i effekt vedr. SF-36 PCS.



## 2.7 Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. adalimumab til behandling af nr-axSpA hos b/tsDMARD behandlingsnaive patienter

Medicinerådet tager udgangspunkt i virksomhedens analyse af subpopulationen af b/tsDMARD-behandlingsnaive nr-axSpA patienter i BE MOBILE 1 sammenlignet med ITT-population fra ABILITY-1, som kun inkluderede b/tsDMARD behandlingsnaive nr-axSpA-patienter.

### 2.7.1 Oversigt over effektestimater

**Tabel 17. Bimekizumab versus adalimumab til behandling af nr-axSpA hos b/tsDMARD behandlingsnaive patienter**

Effekt mål	Bimekizumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Bimekizumab vs. adalimumab
	Risikodifference %-point (95 % CI)	Risikodifference %-point (95 % CI)	Risikodifference %-point (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	24 (12; 36)	21 (9;34)	2 (-15; 19)
Andel patienter, som opnår BASDAI50	24 (12; 36)	20 (8; 32)	4 (-13; 21)

  

Effekt mål	Bimekizumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Bimekizumab vs. adalimumab
	Forskel i ændring	Forskel i ændring	Forskel i ændring
Ændring fra baseline i SF-36-PCS, point	3,66 (1,63; 5,70)	3,50 (1,17; 5,83)	0,16 (-2,93; 3,26)

### 2.7.2 ASAS40

I BE MOBILE 1 blev ASAS40-respons målt ved uge 16, og i ABILITY 1 blev ASAS40-respons målt ved uge 12.

Andelen af patienter, som opnåede ASAS40-respons i BE MOBILE 1, var 47 % bimekizumab-armen vs. 23 % i placeboarmen. I ABILITY-1 opnåede 36 % af patienterne ASAS40-respons i adalimumab-armen vs. 15 % i placeboarmen. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. adalimumab gav en estimeret risikodifference på 2 %-point (95 % CI: -15; 19).



**Tabel 18. Effekt af bimekizumab versus adalimumab på ASAS40 hos b/tsDMARD behandlingsnaive nr-axSpa patienter**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
ABILITY 1	Adalimumab	Placebo	12	33	91	14	94	2,43 (1,40; 4,24)	21 (9; 34)
BE MOBILE 1 naive	Bimekizumab	Placebo	16	55	118	25	109	2,03 (1,37; 3,02)	24 (12; 36)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>						<b>0,83 (0,42; 1,65)</b>	<b>2 (-15; 19)</b>

#### Medicinerådets vurdering af ASAS40

Det ses, at både adalimumab og bimekizumab forøger andelen, der opnår respons, sammenlignet med placebo. Placeboresponsen i BE MOBILE 1 var dog højt, hvilket bidrager med usikkerhed til sammenligningen. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår ASAS40-respons.

#### 2.7.3 BASDAI50

I BE MOBILE 1 blev BASDAI50 målt ved uge 16, og i ABILITY-1 blev det målt ved uge 12. Den gennemsnitlige BASDAI ved baseline i BE MOBILE 1 var 6,7 i placeboarmen og 6,9 i bimekizumab-armen, mens BASDAI ved baseline i ABILITY-1 var 6,5 i placeboarmen og 6,4 i adalimumab-armen.

Andelen af patienter, som opnåede BASDAI50-respons i BE MOBILE 1 var 47 % ved behandling med bimekizumab vs. 23 % af patienterne, som modtog placebo. I ABILITY 1 havde en mindre andel BASDAI50 i placeboarmen (15 %) sammenlignet med adalimumab-armen (35 %). Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. adalimumab gav en estimeret risikodifference på 4 %-point (95% CI: -13; 21).





**Tabel 19. Effekt af bimekizumab versus adalimumab på BASDAI50 hos b/tsDMARD behandlingsnaive nr-axSpa-patienter**

Studie	Inter-vention	Kompa-rator	Tids-punkt	n inter-vention	N inter-vention	n kompa-rator	N kompa-rator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
ABILITY 1	Adali-mumab	Placebo	12	32	91	14	94	2,36 (1,35; 4,13)	20 (8; 32)
BE MOBILE 1 naive	Bimeki-zumab	Placebo	16	56	118	25	108	2,05 (1,38; 3,04)	24 (12; 36)
Indirekte sammenligning	<b>Bimeki-zumab</b>	<b>Adali-mumab</b>						<b>0,87 (0,44; 1,72)</b>	<b>4 (-13; 21)</b>

#### Medicinerådets vurdering af BASDAI50

Både adalimumab og bimekizumab forøger andelen af patienter, der opnår BASDAI50-respons, sammenlignet med placebo. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår BASDAI50. Der var nogen forskel i placeborespons mellem studierne, hvilket bidrager med usikkerhed til sammenligningen. Forskellen mellem studierne kan ikke forklares ud fra det tilgængelige data.

#### 2.7.4 Livskvalitet målt ved SF36-PCS

I BE MOBILE 1 blev SF36-PCS målt ved uge 16, og i ABILITY-1 blev det målt ved uge 12. Den gennemsnitlige baseline SF36-PCS i BE MOBILE 1 var 33,6 i placeboarmen og 33,3 i bimekizumab-armen, mens baseline SF36-PCS i ABILITY-1 var 33,1 i placeboarmen og 33,9 i adalimumab-armen.

I BE MOBILE 1 forbedres SF36-PCS med 5,7 i placebo-armen og med 9,4 i bimekizumab-armen. I ABILITY 1 forbedres SF36-PCS med 2,0 i placeboarmen og med 5,5 i adalimumab-armen. Ved indirekte sammenligning af bimekizumab overfor adalimumab var differencen i forbedringen på 0,16 (95 % CI: -2,93; 3,26).



**Tabel 20. Effekt af bimekizumab versus adalimumab på SF36-PCS hos b/tsDMARD behandlingsnaive nr-axSpa-patienter**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	N intervention	Gennemsnitlig ændring	SD	N komparator	Gennemsnitlig ændring	SD	Forskel i ændring (95 % CI)
ABILITY 1	Adalimumab	Placebo	12	91	5,5	8,98	93	2,0	7,04	3,50 (1,17; 5,83)
BE MOBILE 1 naive	Bimekizumab	Placebo	16	118	9,4	7,89	109	5,7	7,74	3,66 (1,63; 5,70)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>								<b>0,16</b> <b>(-2,93; 3,26)</b>

#### Medicinrådets vurdering af SF36-PCS

Overførbareheden af resultaterne kan være påvirket af, at baseline SF36-PCS var lavere i BE MOBILE 1 og ABILITY-1 end hos danske nr-axSpa-patienter [13]. Det ses, at både adalimumab og bimekizumab højner SF36-PCS, sammenlignet med placebo, men forskellene er små og af mindre betydning for patienterne. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår SF36-PCS.

## 2.8 Sammenligning af effekt af bimekizumab vs. secukinumab til behandling af nr-axSpA hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter

Medicinrådet tager udgangspunkt i virksomhedens analyse af ITT-populationen i BE MOBILE 1 og ITT-populationen i PREVENT. I BE MOBILE 1 og PREVENT udgjorde b/tsDMARD-erfarne patienter hhv. 10,6 % og 9,7 % af ITT-populationen. Da dette er ganske få patienter, har Medicinrådet valgt at belyse effekten på de behandlingserfarne patienter ud fra den samlede population.



### 2.8.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 21. Bimekizumab versus secukinumab til behandling af nr-axSpA hos b/tsDMARD behandlingsnaive og -erfarne patienter

Effekt mål	Bimekizumab vs. placebo Risikodifference %-point (95 % CI)	Secukinumab vs. placebo Risikodifference %-point (95 % CI)	Bimekizumab vs. secukinumab Risikodifference %-point (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	26 (15; 37)	13 (3; 22)	13 (-1; 28)
Andel patienter, som opnår BASDAI50	25 (14; 37)	17 (7; 26)	9 (-6; 23)
	Bimekizumab vs. placebo Forskel i ændring (95 % CI)	Secukinumab vs. placebo Forskel i ændring (95 % CI)	Bimekizumab vs. secukinumab Forskel i ændring (95 % CI)
Ændring fra baseline i SF-36-PCS, point	4,07 (2,09; 6,06)	2,64 (0,70; 4,58)	1,43 (-1,34; 4,21)

### 2.8.2 ASAS40

I både BE MOBILE 1 og i PREVENT blev ASAS40 målt ved uge 16.

I BE MOBILE 1 opnåede en større andel patienter respons ved behandling med bimekizumab (48 %) vs. placebo (21 %). I PREVENT opnåede en større andel patienter respons ved behandling med secukinumab (41 %) vs. placebo (28 %). Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. secukinumab gav en estimeret risikodifference på 13 %-point (95 % CI: -1; 28).



**Tabel 22. Effekt af bimekizumab versus secukinumab på ASAS40 hos nr-axSpA patienter, som var b/tsDMARD behandlingsnaive eller -erfarne**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
PREVENT	Secukinumab 150 mg	Placebo	16	75	184	52	186	1,46 (1,09; 1,95)	13 (3; 22)
BE MOBILE 1	Bimekizumab	Placebo	16	61	128	27	126	2,22 (1,52; 3,25)	26 (15; 37)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Secukinumab 150 mg</b>						<b>1,53 (0,95; 2,46)</b>	<b>13 ( -1; 28)</b>

#### Medicinerådets vurdering af ASAS40

Det bidrager med usikkerhed, at få patienter i de inkluderede studier var b/tsDMARD-erfarne. Det ses, at både secukinumab og bimekizumab forøger andelen, der opnår respons, sammenlignet med placebo. I begge studier er placeboresponsen dog højt, hvilket bidrager med usikkerhed om lægemidlernes effekt. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår ASAS40.

#### 2.8.3 BASDAI50

I både BE MOBILE 1 og PREVENT blev BASDAI50 målt ved uge 16. Den gennemsnitlige BASDAI ved baseline i BE MOBILE 1 var 6,7 i placeboarmen og 6,9 i bimekizumab-armen, mens BASDAI ved baseline i PREVENT var 6,76 i placeboarmen og 7,08 i secukinumab-armen.

I BE MOBILE 1 opnåede 47 % af patienter BASDAI50 ved behandling med bimekizumab vs. 21 %, som modtog placebo. I PREVENT opnåede 38 % af patienter BASDAI50 ved behandling med secukinumab vs. 21 %, som modtog placebo. Den indirekte sammenligning af bimekizumab vs. secukinumab gav en estimeret risikodifference på 9 %-point (95% CI: -6; 23).



**Table 23. Effekt af bimekizumab versus secukinumab på BASDAI50 hos nr-axSpA patienter, som var b/tsDMARD behandlingsnaive eller -erfarne**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
PREVENT	Secukinumab 150 mg	Placebo	16	69	184	39	186	1,79 (1,28; 2,50)	17 (7; 26)
BE MOBILE 1	Bimekizumab	Placebo	16	60	128	27	126	2,19 (1,49; 3,20)	25 (14; 37)
Indirekte sammenligning	Bimekizumab	Secukinumab 150 mg						1,22 (0,74; 2,03)	9 (-6; 23)

#### Medicinerådets vurdering af BASDAI50

Det bidrager med usikkerhed, at få patienter i de inkluderede studier var b/tsDMARD-erfarne. Det ses, at både secukinumab og bimekizumab forøger andelen, der opnår respons, sammenlignet med placebo, men placeboresponsen var høje ved begge behandlinger, hvilket bidrager med yderligere usikkerhed om lægemidlernes effekt. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår BASDAI50.

#### 2.8.4 SF36-PCS

I både BE MOBILE 1 og PREVENT blev SF36-PCS målt ved uge 16. Den gennemsnitlige baseline SF36-PCS i BE MOBILE 1 var 33,6 i placeboarmen og 33,3 i bimekizumab-armen, mens baseline SF36-PCS i PREVENT ikke blev rapporteret.

I BE MOBILE 1 forberedes SF36-PCS med 9,55 i placeboarmen og med 5,48 i bimekizumab-armen. I PREVENT forberedes SF36-PCS med 2,93 i placeboarmen og med 5,57 i secukinumab-armen. Ved indirekte sammenligning af bimekizumab overfor secukinumab var differencen i forbedringen på 1,43 (95 % CI: -1,34; 4,21).



**Tabel 24. Effekt af bimekizumab versus secukinumab på SF36-PCS hos nr-axSpA patienter, som var b/tsDMARD behandlingsnaive eller -erfarne**

Studie	Interven- tion	Kompara- tor	Tids- punkt	N interven- tion	Gennem- snitlig ændring	SD	N kompara- tor	Gennem- snitlig ændring	SD	Forskel i ændring (95 % CI)
PREVENT	Secukinumab 150 mg	Placebo	16	184	5,57	9,36	186	2,93	9,68	2,64 (0,70; 4,58)
BE MOBILE 1	Bimekizumab	Placebo	16	128	9,55	8,37	126	5,48	7,75	4,07 (2,09; 6,06)
Indirekte sammen- -ligning	Bimekizumab	Secukinumab 150 mg								1,43 (-1,34; 4,21)

#### Medicinerådets vurdering af SF36-PCS

Det bidrager med usikkerhed, at få patienter i de inkluderede studier var b/tsDMARD-erfarne. Overførbare resultaterne kan være påvirket af, at baseline SF36-PCS var lavere i BE MOBILE 1 end hos danske nr-axSpa-patienter [13]. Der sås en forbedring i SF36-PCS ved begge lægemidler, men forskellen til placebo var lille i begge studier. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel på lægemidternes effekt på andelen af patienter, der opnår SF36-PCS.

#### 2.8.5 Effektdata hos bDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA i BE MOBILE 1

Medicinerådet har efterspurgt resultater for hvert enkelt effektmål, som indgår i den sammenlignende analyse for subgruppen af patienter, som er bDMARD-behandlingserfarne ved studiestart, for at belyse effekten hos denne subpopulation. Resultaterne fremgår af Tabel 25.



**Tabel 25. Effektdata af bimekizumab til bDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA**

Effektmål	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
ASAS40	Bimekizumab	Placebo	16	6	10	2	17	5,10 (1,26; 20,61)	48 (14; 82)
ASDAS < 2.1	Bimekizumab	Placebo	16	6	10	4	17	2,55 (0,94; 6,90)	36 (0; 73)
BASDAI50	Bimekizumab	Placebo	16	4	10	2	17	3,40 (0,75; 15,34)	28 (-6; 62)
Behandlingsop-hør grundet uønskede hændelser	Bimekizumab	Placebo	16	0	10	1	17	0,55 (0,02; 12,25)	-6 (-17; 5)
Behandlingsop-hør grundet manglende effekt	Bimekizumab	Placebo	16	0	10	0	17	NA	NA

  

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	N intervention	Gennemsnitlig ændring	SD	N komparator	Gennemsnitlig ændring	Forskel i ændring (95%-CI)
SF36-PCS-point	Bimekizumab	Placebo	16	10	11,64	13,25	17	4,09	7,55 (-0,33; 15,44)

**Medicinerådets vurdering af effektdata hos bDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA**

I BE MOBILE 1 indgik kun 10 behandlingserfarne patienter i bimekizumab-armen. Andelen af behandlingserfarne patienter i studiet er så få, at det ikke er et tilstrækkeligt grundlag til at vurdere effekten hos behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.



## 2.9 Sammenligning af sikkerhed

### 2.9.1 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Virksomheden har foretaget en indirekte analyse af behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved behandling med hvert lægemiddel for hver sammenligning, som indgår i vurderingen. Sammenligningerne af behandlingsophør er baseret på ITT-populationen i hvert enkelt af de inkluderede studier. Resultatet for sammenligningerne kan ses i Tabel 26 og Tabel 27.

**Tabel 26. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser i studier af patienter med AS**

Studie	Interven- tion	Kompa- rator	Tidspunkt	n interven- tion	N interven- tion	n kompara- tor	N kompara- tor	RR (95 % CI)	ARD %- point (95 % CI)
ATLAS	Adalimu- mab	Placebo	12	2	208	2	107	0,51 (0,07; 3,60)	-1 (-4; 2)
Huang 2013	Adalimu- mab	Placebo	12	4,5*	230	0,5*	116	4,54 (0,25; 83,60)	2 (0; 3)
COAST-V	Adalimu- mab	Placebo	16	1,5*	91	0,5*	88	2,90 (0,12; 70,27)	1 (-1; 3)
BE MOBILE 2	Bimekizu- mab	Placebo	16	3,5*	222	0,5*	112	3,53 (0,18; 67,78)	1 (0; 3)
COAST-W	Ixekizu- mab Q4W	Placebo	16	10	114	2	104	4,56 (1,02; 20,34)	7 (1; 13)
Indirekte sammenlig- ning	<b>Bimekizu- mab</b>	<b>Adalimu- mab</b>						<b>2,82 (0,11; 75,63)</b>	<b>0 (-2; 2)</b>
Indirekte sammenlig- ning	<b>Bimekizu- mab</b>	<b>Ixekizu- mab Q4W</b>						<b>0,77 (0,03; 21,23)</b>	<b>-5 (-12; 1)</b>

\* Kontinuitetskorrektion (+1 for N og +0,5 for n for begge studiearme)





**Tabel 27. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser i studier af patienter med nr-axSpA**

Studie	Intervention	Komparator	Tidspunkt	n intervention	N intervention	n komparator	N komparator	RR (95 % CI)	ARD %-point (95 % CI)
ABILITY 1	Adalimumab	Placebo	12	1	91	1	94	1,03 (0,07; 16,27)	0 (-3; 3)
BE MOBILE 1	Bimekizumab	Placebo	16	2	128	5	126	0,39 (0,08; 1,99)	-2 (-6; 2)
PREVENT	Secukinumab 150 mg	Placebo	20	3	184	3	186	1,01 (0,21; 4,94)	0 (-3; 3)
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Adalimumab</b>						<b>0,38</b> <b>(0,02;</b> <b>9,33)</b>	<b>-2</b> <b>(-7; 3)</b>
Indirekte sammenligning	<b>Bimekizumab</b>	<b>Secukinumab 150 mg</b>						<b>0,39</b> <b>(0,04;</b> <b>3,77)</b>	<b>-2</b> <b>(-7; 2)</b>

#### Medicinrådets vurdering af behandlingsophør

Kun få patienter i studierne ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser i løbet af den dobbeltblindede periode, og de indirekte sammenligninger kunne ikke påvise forskel i behandlingsophør mellem bimekizumab og adalimumab, ixekizumab eller secukinumab. De få tilfælde af behandlingsophør er et udtryk for, at behandlingen generelt er veltolereret. Medicinrådet bemærker dog, at tidshorisonten på 12-16 uger er kort til at vurdere behandlingsophør på grund af bivirkninger.

#### 2.9.2 Gennemgang af bivirkningsprofilen

Gennemgangen af bivirkningsprofilen er baseret på lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkninger er rapporteret på tværs af indikationer.

##### Bimekizumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med bimekizumab er infektioner i de øvre luftveje (14,5-16,3 % af patienterne) og oral candidiasis (2,3 - 7,3 % af patienterne). I fase III-studiet af bimekizumab til plaque psoriasis oplevede 63,2 % af patienterne infektioner i løbet af den samlede studietid, men der var få alvorlige infektioner (1,5 %). Der er rapporteret om tilfælde af neutropeni ved behandling med bimekizumab. Grad 3 eller 4 blev observeret hos 1 % af patienterne i fase III-studier af plaque psoriasis.

Der er rapporteret om tilfælde af ny eller forværret inflammatorisk tarmsygdom ved behandling med bimekizumab.



### **Secukinumab**

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infektioner i de øvre luftveje (nasopharyngitis og rhinitis). Øvrige almindelige bivirkninger er hovedpine, diarré og kvalme. Behandling med secukinumab er forbundet med øget forekomst af infektioner, bl.a. infektion i øvre luftveje og svampeinfektioner i mund og hud (oral eller kutan candidiasis). Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne behandlet med secukinumab. Neutropeni blev observeret oftere hos patienter behandlet med secukinumab end hos patienter behandlet med placebo. De fleste tilfælde var milde, forbigående og reversible. Neutropeni  $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/L$  blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne behandlet med secukinumab. Ved behandling med secukinumab er der observeret sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner, og der er rapporteret om nye udbrud eller forværring af inflammatorisk tarmsygdom [14].

### **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 [15].

### **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, tuberkulose og 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 bivirkninger som anæmi, leukopeni, herunder neutropeni og pancytopeni, Guillain-Barré syndrom og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmp perforation, lungefibrose, Stevens-Johnson syndrom og dissemineret sklerose [16].

### **Medicinerådets vurdering af sikkerhed**

Medicinerådet finder, at bimekizumabs, secukinumabs og ixekizumabs bivirkningsprofiler i høj grad er sammenlignelige i overensstemmelse med deres ensartede virkningsmekanisme. For bimekizumab, secukinumab og ixekizumab er der blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret inflammatorisk tarmsygdom. Medicinerådet understreger, at dette er alvorligt for patienten. Hvad angår sværhedsgrad af bivirkninger og mulighed for at behandle bivirkningerne er bimekizumab, secukinumab, ixekizumab og adalimumabs bivirkningsprofiler generelt tilsvarende. Medicinerådet bemærker dog, at tidshorisonten på 12-16 uger er kort til at vurdere behandlingsophør på grund af bivirkninger.



## 2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste usikkerhed i vurderingen er, at der indgår få behandlingserfarne patienter i studierne. Dette vanskeliggør vurderingen af effekt hos denne population.

I BE MOBILE 1 (nr-axSpA) var randomiseringen ikke stratificeret efter tidligere behandling med b/tsDMARD, og der er ubalance mellem studiearmene på dette parameter, som bidrager med usikkerhed til sammenligningen af effekt hos behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.

Der foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellem bimekizumab og et andet lægemiddel (b/tsDMARD) med indikation til rygsøjlegigt, og vurderingen beror derfor på en indirekte sammenligning mellem bimekizumab og de relevante komparatorer. Dette bidrager også med usikkerhed til vurderingen. I BE MOBILE 1 og 2 sås høje placeborespons, hvilket bidrager med betydelig usikkerhed og vanskeliggør indirekte sammenligning mellem studier.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med bimekizumab sammenlignet med behandling med adalimumab, ixekizumab eller secukinumab til patienter med aktiv non-radiografisk ankyloserende spondylitis eller aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har oplevet tilstrækkelig effekt af konventionel behandling.

Da de eneste forventede forskelle i omkostninger mellem lægemidler, som indgår i analysen, er på lægemiddelomkostninger, udfører Medicinrådet en simpel prissammenligning. Medicinrådet skelner i prissammenligningen ikke mellem nr-axSpA og AS for øvrige behandlinger end secukinumab, da lægemiddelomkostningerne for disse to grupper forventes at være de samme over den undersøgte tidsperiode.

Medicinrådets simple prissammenligning vil inkludere de samme komparatorer, som ansøger har inkluderet. Adalimumab er det nuværende 1. valg til den pågældende patientpopulation, men bimekizumab prissammenlignes i øvrigt med de af ansøger inkluderede 2. valg.

### 3.1 Analyseperspektiv

Jævnfør Medicinrådets Metodevejledning gør ansøger brug af et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 18 måneder, da denne tidshorizont forventes at inkludere relevante forskelle i omkostninger, og repræsentere en gennemsnitlig behandlingsslængde. Ansøger benytter en diskonteringsrate på 3,5 % for omkostninger, som falder efter 1. år.



### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet anvender ansøgers valg af tidshorisont og tilgang til diskontering.

## **3.2 Model**

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med bimekizumab. Ansøger har valgt denne modeltype, da de på baggrund af en indirekte komparativ analyse forventer, at effekt og sikkerhed af bimekizumab er sammenlignelig med de inkluderede komparatorer.

Ansøger har ikke inkluderet behandlingsfrafald eller død i analysen, da disse ligeledes forventes at være sammenlignelige for alle inkluderede lægemidler.

### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet anvender ansøgers model på trods af, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om bimekizumab har sammenlignelig effekt med ixekizumab og secukinumab til b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter. Dette gøres, da modellen muliggør inklusion af alle relevante omkostningselementer, og da Medicinrådet, jf. afsnit 2.9, er enige i, at lægemidlernes bivirkningsprofiler er sammenlignelige.

## **3.3 Omkostninger**

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, da lægemidlerne forventes at have sammenlignelig sikkerhed, hvorfor der ikke forventes en forskel i denne omkostningsgruppe. Ansøger har ligeledes ekskluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da disse forventes at være sammenlignelige for behandlingsarmene. Ansøger vurderer videre, at administrations-, monitorerings- og patientomkostninger er sammenlignelige for behandlingsarmene, ansøger har dog valgt at inkludere disse for gennemsigthedens skyld.

Medicinrådet vurderer, at bimekizumab og de inkluderede komparatorer vil være sammenlignelige i alle andre omkostningsgrupper end lægemiddelomkostninger. Derfor vil det udelukkende være lægemiddelomkostninger, som beskrives i Medicinrådets simple prissammenligning.

### **3.3.1 Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for lægemidlerne som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af lægemidlerne, idet doseringerne passer med styrken for alle lægemidler. I hovedanalysen benytter ansøger kun dosen på 150 mg for secukinumab, på trods af, at dosis kan øges til 300 mg for patienter med AS baseret på klinisk respons. Ansøger inkluderer en ekstra analyse for



secukinumab, hvori dosis baseres på data fra det norske patientregister for 2018-2021, som viser et gennemsnitligt forbrug på 1,41 doser månedligt, kontra den anbefalede 1 dosis om måneden [17].

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinerådet opdeler dog analysen vedrørende behandling med secukinumab efter nr-axSpA-patienter og AS-patienter, således at der vil fremgå to resultater afhængig af de forskellige doser. Grundet opdelingen for secukinumab inkluderer Medicinerådet ikke ansøgers analyse, hvor lægemiddelforbrug baseres på data fra det norske patientregister.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 28.

**Tabel 28. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (september, 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Adalimumab	40 mg	2 stk.	■	Amgros
Bimekizumab	160 mg	2 stk.	■	Amgros
Ixekizumab	80 mg	1 stk.	■	Amgros
Secukinumab	150 mg	2 stk.	■	Amgros

### 3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har ikke foretaget væsentlige ændringer til ansøgers oprindelige analyse, bortset fra at udskifte AIP med SAIP, og fremvise resultater for behandling med secukinumab ved dosis på henholdsvis 150 mg og 300 mg pr. administration.

### 3.5 Resultater

#### 3.5.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet vurderer, at behandling med bimekizumab sammenlignet med adalimumab til patienter med aktiv nr-axSpA eller aktiv AS, som ikke har oplevet tilstrækkelig effekt af konventionel behandling, medfører inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK over en 18-måneders tidshorizont. Medicinerådet vurderer videre, at behandling med bimekizumab sammenlignet med ixekizumab til den pågældende patientpopulation medfører inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK over en 18-måneders periode, imens behandling med bimekizumab sammenlignet med secukinumab 150 mg medfører inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK over samme periode. Sammenlignet med secukinumab 300 mg ses for bimekizumab inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK.



Omkostningsforskelle regnet ved den simple prissammenligning skyldes udelukkende prisforskelle mellem de sammenlignede lægemidler. Resultaterne fremgår af Tabel 29.

**Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal [DKK]**

	Bimekizumab	Adalimumab	Ixekizumab	Secukinumab 150 mg	Secukinumab 300 mg
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Forskel, bimekizumab vs. komparator		■	■	■	■

### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Da Medicinrådet udfører en simpel prissammenligning uden væsentlig usikkerhed, udføres der ikke følsomhedsanalyser.

## 4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da bimekizumab og de øvrige relevante lægemidler i sammenligningen er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros. Lægemiddelpriserne og dermed markedsandelene vil ændre sig ved hvert udbud og er derfor meget usikre, hvorfor det ikke er muligt at give et retvisende estimat for budgetkonsekvenserne.

## 5. Diskussion

Effekt og sikkerhed af bimekizumab sammenlignet med placebo er undersøgt i de to studier BE MOBILE 1 og 2, hvor hhv. 10,6 % og 16,3 % af patienterne var b/tsDMARD-behandlingserfarne. I dansk klinisk praksis behandles patienter med TNF-hæmmeren adalimumab som førstevalg ved klinisk indikation for behandling med b/tsDMARD, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer. Øvrige behandlinger anvendes, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af adalimumab, eller hvis lægemidlet ikke tolereres. Medicinrådet vurderer, at bimekizumab og adalimumab har en sammenlignelig effekt hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter. Tidligere studier har vist, at andelen af patienter, som opnår effekt ved behandling med en TNF-hæmmer, er lavere, når patienter tidligere har været i behandling med biologiske lægemidler [18]. Det er derfor vigtigt, at effekten af nye lægemidler undersøges hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter. Antallet af behandlingserfarne patienter i BE MOBILE 1 og 2 er lavt, og dette bidrager til usikkerhed om lægemidlernes effekt hos denne patientpopulation. Analysen kunne således ikke påvise forskel i effekt mellem bimekizumab og placebo hos b/tsDMARD-



behandlingserfarne patienter med AS på effektmål vedr. sygdomsaktivitet. Punktestimaterne for bimekizumab vs. placebo hos behandlingserfarne patienter var dog i overensstemmelse med punktestimaterne for bimekizumab vs. placebo hos behandlingsnaive patienter. Hos patienter med nr-axSpA viste subgruppeanalysen af behandlingserfarne patienter bedre effekt af bimekizumab sammenlignet med placebo vedr. det primære effektmål. I studiet indgik dog kun 27 behandlingserfarne patienter med nr-axSpA, og analysen er derfor behæftet med usikkerhed.



## 6. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3.
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;
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
5. DANBIO Dansk Reumatologisk Database. DANBIO sponsorreport 2020-2021 (fortrolig). 2021.
6. 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.
7. Bach JB, Munk C, Line M, Jensen B, Jensen ME. UDVIDET SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR TERAPIOMRÅDET KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. BIOLOGISKE OG TARGETEREDE SYNTETISKE DMARDS TIL KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. 2020.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26.
9. 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;
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
11. 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: <https://doi.org/10.1002/art.1780270401>
12. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1783–9.
13. Andreasen RA, Kristensen LE, Egstrup K, Baraliakos X, Strand V, Horn HC, et al. The impact of sex and disease classification on patient-reported outcome





measures in axial spondyloarthritis: A descriptive prospective cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1).

14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Cosentyx.
15. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Taltz.
16. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Humira. 2020.
17. "Nye Metoder". Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag) [internet]. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/>
18. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Bd. 82, Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group; 2022. s. 130–41.
19. Medicinrådet. Medicinrådets protokoll for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjllegigt. 2020;



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Grith Eng <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. reservelæge</i>	DANBIO
Pernille Hurup Duhn* <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland

\*Har ikke deltaget i vurderingen af bimekizumab til rygsøjlegigt



## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---



## 9. Bilag 1

### Studiebeskrivelser

#### ATLAS

ATLAS var et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III-studie af effekt og sikkerhed af adalimumab (n = 208) sammenlignet med placebo (n = 107) hos voksne patienter med AS. Inklusion krævede opfyldelse af minimum 2 af følgende kriterier: BASDAI score  $\geq 4$ , totale rygsmerter score  $\geq 4$  (VAS) eller varighed af morgenstivhed  $\geq 1$  time. Desuden skulle patienterne have haft utilstrækkeligt respons på mindst et NSAID-lægemiddel, være intolerante overfor eller have kontraindikation til NSAID. Patienter, som tidligere havde modtaget behandling med anti-TNF, kunne ikke blive inkluderet.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge i 24 uger eller placebo. Efter 12 uger blev det overvejet, om patienter, som ikke havde reduktion i AS-symptomer, skulle have open-label adalimumab. Det primære effektmål var ASAS20-respons. Efter uge 24 kunne patienter ligeledes overgå til open-label-behandling med adalimumab i yderligere 80 uger.

Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, som havde modtaget minimum én studiedosis.

#### Huang et al.

Huang et al. var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo i biologisk behandlingsnaive patienter med AS, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet blev udført i Kina.

Patienter blev randomiseret 2:1 til adalimumab 40 mg SC (n = 229) hver anden uge eller matchende placebo (n = 115) i 12 uger. Patienterne overgik herefter til open-label adalimumab i yderligere 12 uger.

Det primære effektmål var andelen af patienter, som opnåede ASAS20 ved uge 12. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, som havde modtaget minimum én studiedosis.

#### COAST-V

COAST-V var 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. Studiet var et multinationalt studie, der blev udført i 12 lande.



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 subkutant (SC) hver 2. uge (aktiv referencearm, n = 90) eller placebo (n = 87). 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. Studiet forløb 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.

I denne vurdering er kun resultater for effekt for den godkendte dosering af ixekizumab på 80 mg hver 4. uge anvendt.

#### COAST-W

COAST-W var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo hos AS-patienter med tidligere utilstrækkeligt respons eller intolerance over TNF-inhibitorer. For at kunne blive inkluderet skulle patienter have haft rygsmerter i mindst tre måneder, og alder ved debut skulle være over 45 år.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver anden uge (n = 104), ixekizumab 80 mg hver fjerde uge (n = 114) og placebo (n = 104). Patienterne i ixekizumab-armene blev randomiseret 1:1 til enten 80 mg eller 160 mg startdosis af ixekizumab ved uge 0. Efter uge 16 blev patienterne fra placebogruppen re-randomiseret til de to ixekizumab-arme, mens patienter fra ixekizumab forblev i deres tidligere tildelte arm. Samlet set varede studiet 52 uger.

Effekt og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-analyser). Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16.

#### ABILITY-1

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo hos biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Definition af betydelig sygdomsaktivitet i studiet var i overensstemmelse med Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt (Medicinrådet, 2020)[19][19].

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.

### PREVENT

PREVENT er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af secukinumab sammenlignet med placebo hos voksne patienter med aktiv nr-axSpA. Patienterne opfyldte ASAS-kriterierne for axSpA, men ikke modificerede NY-kriterier for AS, og de havde objektive tegn på inflammation (øget CRP og/eller inflammation i sacroiliacaleddene, påvist ved MR) på trods af nuværende eller tidligere behandling med NSAID. Patienterne kunne fortsætte behandling med stabile doser af sulfasalazin ( $\leq 3$  g/dag), methotrexat ( $\leq 25$  mg/uge), kortikosteroider ( $\leq 10$  mg/dag) og NSAIDer.

Patienter kunne tidligere have været i behandling med én TNFi, hvis de havde oplevet utilstrækkeligt respons eller var intolerante overfor behandlingen. 90,3 % af patienterne, der indgik i studiet, var behandlingsnaive for biologiske lægemidler, mens de resterende tidligere havde været i behandling med TNFi (behandlingserfarne patienter). Patienter med andre aktive inflammatoriske sygdomme (herunder inflammatorisk tarmsygdom og uveitis) var ekskluderet fra studiet.

Patienter blev randomiseret 1:1:1 til secukinumab 150 mg hver 4. uge med en induktionsdosis i uge 1, 2 og 3 (n = 185), secukinumab 150 mg hver 4. uge uden induktionsdosis (n = 184) eller placebo (n = 186). Randomiseringen var stratificeret efter MR og CRP-status ved screening. Studiet havde to uafhængige analyseplaner, hvor resultater blev opgjort ved hhv. uge 16 og 52 for at leve op til gældende regulatoriske krav i EU og USA. Studiet forløb over to år og var blindet frem til uge 52, hvorefter alle patienter modtog open-label-secukinumab 150 mg. Patienter, hvor både investigator og patienten selv vurderede, at der ikke var tilstrækkelig effekt af behandlingen, kunne skifte behandling til open-label-secukinumab eller *standard of care* efter uge 20. Patienter og investigatører forblev blinde i forhold til den oprindelige randomisering.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)-populationen) med undtagelse af det primære effektmål ASAS40, der blev opgjort for behandlingsnaive patienter. Sikkerhedsanalyser blev foretaget på data for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

### COAST-X

COAST-X er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo hos biologisk behandlingsnaive voksne patienter med aktiv axSpA. Patienterne opfyldte ASAS-kriterierne for axSpA, men ikke modificerede NY-kriterier for AS, og havde objektive tegn på inflammation påvist ved MR-scanning eller forhøjet CRP. Patienterne havde desuden utilstrækkeligt respons på eller intolerance overfor NSAIDer. Patienter kunne fortsætte behandling med stabile doser af NSAIDer, csDMARDs, glukokortikoider og analgetika.



Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 102), ixekizumab hver 4. uge (IXEQ4W, n = 96) eller placebo (n = 105). 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 samt MRI og CRP-status (MRI- og CRP-positiv, MRI-positiv og CRP-negativ, MRI-negativ og CRP-positiv). Studiet kørte over 52 uger, efterfulgt af en valgfri open-label-ekstensionsperiode på 2 år (COAST-Y-studiet). Det primære endepunkt blev opgjort både for uge 16 og uge 52 for at leve op til gældende regulatoriske krav i EU og USA. Den behandlende læge kunne fra uge 16 justere patienternes baggrundsmedicinering af ikke-biologisk behandling eller ændre behandling til open-label IXEQ2W eller en TNF-hæmmer (efter minimum 8 ugers behandling med open-label IXEQ2W), hvis deres sygdomsaktivitet krævede en behandlingseskalering.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population), mens sikkerhedsanalyser blev foretaget på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

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