

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. ixekizumab, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. ixekizumab
3. Mail fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering vedr. ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt, version 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Ixekizumab

Rygsøjlegigt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Medicinrådets *Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren*.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	114224
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Konklusion.....	4
3.	Introduktion	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	6
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	6
4.1.1	Modelbeskrivelse	6
4.1.2	Analyseperspektiv.....	7
4.2	Omkostninger	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	8
4.2.2	Hospitalsomkostninger	8
4.2.3	Patientomkostninger	10
4.3	Følsomhedsanalyser	10
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	11
5.	Resultater.....	12
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse	12
6.	Budgetkonsekvenser.....	12
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	13
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse	15
7.	Diskussion	16
8.	Referencer.....	17
9.	Versionslog.....	18
10.	Bilag	19
10.1	Medicinrådets anvendte omkostninger for øvrige lægemidler anvendt i budgetkonsekvensanalysen	19
10.2	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	19
10.3	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse	20



1. Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AS	<i>Ankyloserende spondylitis</i>
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
AxSpA:	<i>Rygøjlegigt/Aksial spondylartrit</i>
CRP:	C-reaktivt protein
DANBIO	Dansk Reumatologisk Database
DKK	Danske kroner
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drug</i>
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
Nr-axSpA	<i>Non-radiografisk aksial spondylartrit</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>



2. Konklusion

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for ixekizumab ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med adalimumab. Dette gælder både for patienter med ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA). Hvis behandlingsvarigheden antages at være 1,5 år, da vil de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. år være ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 19.000 DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger pr. patient for ixekizumab sammenlignet med adalimumab er udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, idet alle øvrige kliniske og økonomiske antagelser i analysen er identiske for de to behandlinger.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af ixekizumab som mulig standardbehandling til patienter med AS vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5, idet det forventes, at ixekizumab vil overtage markedsandel fra certolizumab pegol og golimumab fremfor adalimumab. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 84.000 DKK i år 5.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af ixekizumab som mulig standardbehandling til patienter med nr-axSpA vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5, idet det forventes, at ixekizumab vil overtage markedsandel fra certolizumab pegol og golimumab fremfor adalimumab. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 63.000 DKK i år 5.



3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af ixekizumab som mulig standardbehandling på danske hospitaler til både ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA).

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

3.1 Patientpopulation

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

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

Forekomsten af AS og nr-axSpA er henholdsvis ca. 0,5 % og 1,5 % i Danmark [2]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt, og i 2018 kom ca. 320 nye patienter i behandling [7]. Ved udgangen af 2019 var der registreret ca. 2.270 patienter i biologisk behandling for rygsøjlegigt [7]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.



3.1.1 Komparator

Medicinerådet har vurderet den kliniske værdi af ixekizumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

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

Klinisk spørgsmål 2:

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

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for ixekizumab sammenlignet med adalimumab. Medicinerådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Sammenligningen med adalimumab er lavet på baggrund af en direkte sammenligning fra COAST-V-studiet [8,9] for patienter med AS. Ifølge ansøger viser sammenligningen, at der ikke er kliniske eller statistiske forskelle på effekt eller bivirkninger mellem ixekizumab og adalimumab. For patienter med nr-axSpA er der lavet en indirekte sammenligning med adalimumab ved brug af Buchers metode, som ifølge ansøger ligeledes viser, at der hverken er kliniske eller statistiske forskelle på effekt og bivirkninger mellem ixekizumab og adalimumab. I den indirekte sammenligning indgår data for ixekizumab fra COAST-X-studiet [10,11] og data for adalimumab fra ABILITY-studiet [12], hvor begge lægemidler er sammenlignet med placebo.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med ixekizumab. Ansøger argumenterer for, at der ikke er kliniske eller statistiske signifikante forskelle mellem ixekizumab og adalimumab for hverken AS- og nr-axSpA-patienter, hvorfor en simpel omkostningsanalyse er tilstrækkelig.



Ansøger anvender Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] til at estimere omkostningerne forbundet med adalimumab. Ansøger antager, at ressourceforbruget forbundet med ixekizumab er identisk med adalimumab, da begge lægemidler administreres som subkutane injektioner af patienten, hvorfor der ikke forventes at være betydelige forskelle i administrations- og monitoreringsomkostninger mellem de to lægemidler.

På baggrund af det udvidede sammenligningsgrundlag antager ansøger desuden en behandlingsvarighed på 18 måneder for både adalimumab og ixekizumab.

Medicinrådets vurdering af ansøgers modelantagelser

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat for den gennemsnitlige behandlingsvarighed og øvrige modelantagelser, da antagelsen om en behandlingsvarighed på 18 måneder er svarende til fagudvalgets estimat for den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift for en gennemsnitlig patient med rygsøjlegigt. Medicinrådet vurderer, at valget af en simpel omkostningsanalyse accepteres, da ansøger har forelagt data, der viser, at der ikke er kliniske eller statistiske signifikante forskelle mellem ixekizumab og adalimumab. Samtidig har fagudvalget i forbindelse med vurderingsrapporten konkluderet ”på baggrund af den direkte/indirekte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab samt fagudvalgets kliniske erfaring med ixekizumab ved andre gigtssygdomme, finder fagudvalget det sandsynligt, at der ikke er forskel mellem ixekizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter med AS/nr-axSpA”, hvorfor en omkostningsanalyse uden forskel i effekt og bivirkninger kan accepteres.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.

4.1.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med metoderne har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Idet tidshorisonten i ansøgers model er betinget af behandlingsvarigheden, har ansøger ligeledes valgt en tidshorisont på 18 måneder. Ansøger har dog også modelleret muligheden for at vælge en anden tidshorisont.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.

4.2 Omkostninger

I det følgende er ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af ixekizumab sammenlignet med adalimumab præsenteret. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

Ansøger har ekskluderet tværsektorielle omkostninger og omkostninger forbundet med bivirkninger, idet ansøger antager, at disse omkostningsgrupper vil være ens for



ixekizumab og adalimumab. Desuden har ansøger ikke inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandling i analysen.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger baserer lægemiddeldoserne for ixekizumab og adalimumab på de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC).

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 1.

Tabel 1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2021)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Ixekizumab	80 mg	1 stk.	████████	Amgros
Adalimumab	40 mg	2 stk.	████████	Amgros

Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger i form af DRG-takster. Her antager ansøger, at der vil være to oplæringsbesøg (DRG2021, 08MA98) for analysens lægemidler, da de administreres subkutant af patienterne selv. Ansøger antager, at der ikke vil være omkostninger til administration efter oplæringsbesøget.

I modellen er det muligt at anvende administrationsomkostninger fra Medicinerådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13], som ansøger bruger til at estimere de øvrige omkostninger i modellen. Her fremgår kun administrationsomkostninger for adalimumab, men ikke for ixekizumab, hvorfor ansøger antager, at administration af ixekizumab vil udgøre de samme omkostninger som adalimumab.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinerådet vælger at anvende administrationsomkostninger fra Medicinerådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] fremfor DRG-takster, da fagudvalget vurderer, at omkostningerne ved administration af biologiske og targeterede syntetiske DMARDS vil være identiske for patienter med kronisk leddegigt og rygsøjlegigt. Fagudvalget vurderer desuden, at omkostningerne til administration af ixekizumab og adalimumab vil være identiske, da begge lægemidler administreres subkutant. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i



Tabel 2. Denne ændring vurderes ikke at have betydning for analysens resultat, da administrationsomkostningerne er identiske for ixekizumab og adalimumab.

Tabel 2. Omkostninger til lægemiddeladministration over 18 måneder for både adalimumab og ixekizumab

	Arbejdstid [Min.]	Enhedsomkostning pr. min. [DKK]	Omkostninger i alt [DKK]	Kilde
Arbejdstid for læge	200	12,80	2.560	[13]
Arbejdstid for sygeplejerske	242	8,7	2.105	[13]
Utensilier			78	[13]

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger, men vælger at anvende Medicinerådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt [13] til at estimere administrationsomkostningerne.

Monitoreringsomkostning

Til at estimere monitoreringsomkostningerne for ixekizumab og adalimumab anvender ansøger Medicinerådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13], idet ansøger antager, at monitoreringsomkostninger for patienter med kronisk leddegigt ikke afviger fra monitoreringsomkostningerne for patienter med rygsøjlegigt. I Medicinerådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] fremgår ligeledes kun monitoreringsomkostninger for adalimumab, og derfor bruger ansøger monitoreringsomkostningerne for adalimumab som en proxy for omkostninger for ixekizumab.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Fagudvalget vurderer, at anvendelse af Medicinerådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] er en rimelig antagelse, idet fagudvalget ligeledes vurderer, at monitoreringsomkostningerne for rygsøjlegigt ikke afviger fra monitoreringsomkostningerne ved kronisk leddegigt. Samtidig vurderer fagudvalget, at monitoreringsfrekvensen af adalimumab og ixekizumab vil være identisk. De anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 3.

Tabel 3. Omkostninger til monitorering over 18 måneder for både adalimumab og ixekizumab

	Omkostninger i alt [DKK]	Kilde
Blodprøver	1.420	[13]



Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger.

Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger relateret til bivirkninger i analysen, da ansøger argumenterer for, at der ikke er kliniske eller statistiske signifikante forskelle mellem ixekizumab og adalimumab hverken ift. effekt eller bivirkninger. Denne antagelse beror på den direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab for patienter med AS i COAST-V-studiet [8,9], mens det for patienter med nr-axSpA beror på den indirekte sammenligning med Buchers metode mellem ixekizumab og adalimumab i COAST-X- [10,11] og ABILITY-studiet [12]. Begge sammenligninger er beskrevet i afsnit 4.1.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger.

4.2.3 Patientomkostninger

Til at estimere patientomkostninger for ixekizumab og adalimumab anvender ansøger Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13], idet ansøger antager, at patientomkostninger for patienter med kronisk leddegigt ikke afviger fra patientomkostninger for patienter med rygsøjlegigt. I Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] fremgår ligeledes kun patientomkostninger for adalimumab, og derfor bruger ansøger patientomkostningerne for adalimumab som en proxy for omkostninger for ixekizumab.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patient- og transportomkostninger, som kan ses i Tabel 4.

Tabel 4. Estimat af effektiv patienttid

	Enheder	Enhedsomkostninger [DKK]	Omkostninger i alt [DKK]	Kilde
Patienttid [Min.]	742	3	2.256	[13]
Transportomkostninger [Antal besøg]	16	100	1.600	[13]

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har valgt ikke at udarbejde følsomhedsanalyser, da ansøger argumenterer for, at der ikke er forskel i øvrige omkostninger end lægemiddelpriserne.



Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Ansøgers model er en simpel omkostningsanalyse, hvor alle omkostninger – på nær lægemiddelomkostninger – er antaget at være identiske. Fagudvalget vurderer ligeledes, at der ikke vil være forskel i ressourceforbruget og deraf omkostningerne mellem ixekizumab og adalimumab. Baseret på dette vælger sekretariatet ikke at udføre følsomhedsanalyser.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. følsomhedsanalyser.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 5 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 5. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	18 måneder	18 måneder
Diskonteringsrente	3,5 % pr. år	3,5 % pr. år
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger Monitoreringsomkostninger Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger Monitoreringsomkostninger Patientomkostninger
Reference for estimering af administrationsomkostninger	DRG-takster	Udvidet sammenligningsgrundlag (kronisk leddegigt)
Dosering		
Ixekizumab:	Subkutan 160 mg (2 x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge	Subkutan 160 mg (2 x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge
Adalimumab:	Subkutan 40 mg hver anden uge	Subkutan 40 mg hver anden uge
Behandlingslængde		
Ixekizumab:	18 måneder	18 måneder
Adalimumab:	18 måneder	18 måneder
Inkludering af spild	Nej	Nej



5. Resultater

5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, som er beskrevet i dokumentet.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse for både patienter med AS (klinisk spørgsmål 1) og nr-axSpA (klinisk spørgsmål 2). Hvis behandlingsvarigheden antages at være 1,5 år, da vil de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. år være ca. [REDACTED] DKK pr. patient.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 19.000 DKK for både patienter med AS (klinisk spørgsmål 1) og nr-axSpA (klinisk spørgsmål 2).

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 6. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1 og 2 ved sammenligning med adalimumab, DKK, diskonterede tal

	Ixekizumab [DKK]	Adalimumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.095	6.095	-
Patientomkostninger	3.320	3.320	-
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at ixekizumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Ixekizumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Ixekizumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.



6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har jf. protokollen antaget, at der vil være ca. 2.270 patienter i alt for begge kliniske spørgsmål, som ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ixekizumab. Ansøger har ikke opdelt patientantallet på de to kliniske spørgsmål, men har udført en samlet budgetkonsekvensanalyse for begge kliniske spørgsmål. Ansøger antager desuden, at patientantallet er konstant.

Ansøger antager, at ixekizumab ved en anbefaling ikke vil tage markedsandel fra adalimumab, da ansøger ikke forventer, at prisen på ixekizumab kan konkurrere med prisen på adalimumab. Derfor har ansøger valgt at udføre en budgetkonsekvensanalyse, hvor samtlige lægemidler på markedet og tilhørende markedsandele for AS og nr-axSpA i Danmark, baseret på DANBIO, er inkluderet. Ansøger antager, at markedsandelen for ixekizumab vil forblive uændret, hvis ixekizumab ikke anbefales. Hvis ixekizumab derimod bliver anbefalet, vil ixekizumab overtage markedsandele fra hhv. golimumab og certolizumab. Specifikt antager ansøger, at ixekizumab vil overtage 0,6 % af markedet fra golimumab og 0,6 % af markedet fra certolizumab pegol i år 1, mens ixekizumab årligt vil overtage yderligere 0,2 % af markedet fra golimumab og certolizumab pegol i de efterfølgende år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til patientantal, hvis ixekizumab anbefales som mulig standardbehandling, og hvis ikke ixekizumab anbefales. Fagudvalget estimerer ligeledes, at 2.270 patienter forventes at være kandidater til behandling med ixekizumab for begge kliniske spørgsmål. Fagudvalget vurderer, at ansøgers antagelser vedr. markedsoptag er realistiske, og derfor vælger sekretariatet ligeledes at udføre en budgetkonsekvensanalyse, hvor alle lægemidler på markedet for patienter med AS og nr-axSpA i Danmark indgår. De nuværende markedsandele kommer fra DANBIO, og det forventes, at markedsandelene forbliver konstante de næste 5 år. Omkostningerne for de øvrige lægemidler er ligeledes baseret på Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13] og fremgår af bilagets Tabel 11. Sekretariatet vælger desuden at udføre en budgetkonsekvensanalyse for hvert af de kliniske spørgsmål, hvor det samlede patientantal bliver opdelt (57 % AS og 43 % nr-axSpA) baseret på data fra DANBIO. Se Tabel 7 og Tabel 8.

Tabel 7. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år, klinisk spørgsmål 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
Ixekizumab	25	27	30	32	35
Adalimumab	469	469	469	469	469
Secukinumab	59	59	59	59	59
Tofacitinib	3	3	3	3	3



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Infliximab	293	293	293	293	293
Etanercept	235	235	235	235	235
Golimumab	158	157	156	154	153
Certolizumab pegol	52	51	49	48	47
Total	1.294	1.294	1.294	1.294	1.294
Anbefales ikke					
Ixekizumab	9	9	9	9	9
Adalimumab	469	469	469	469	469
Secukinumab	59	59	59	59	59
Tofacitinib	3	3	3	3	3
Infliximab	293	293	293	293	293
Etanercept	235	235	235	235	235
Golimumab	166	166	166	166	166
Certolizumab	60	60	60	60	60
Total	1.294	1.294	1.294	1.294	1.294

Table 8. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år, klinisk spørgsmål 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ixekizumab	19	20	22	24	26
Adalimumab	354	354	354	354	354
Secukinumab	44	44	44	44	44
Tofacitinib	2	2	2	2	2
Infliximab	221	221	221	221	221
Etanercept	177	177	177	177	177



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Golimumab	119	118	117	116	115
Certolizumab	39	38	37	36	35
Total	976	976	976	976	976
Anbefales ikke					
Ixekizumab	6	6	6	6	6
Adalimumab	354	354	354	354	354
Secukinumab	44	44	44	44	44
Tofacitinib	2	2	2	2	2
Infliximab	221	221	221	221	221
Etanercept	177	177	177	177	177
Golimumab	125	125	125	125	125
Certolizumab pegol	45	45	45	45	45
Total	976	976	976	976	976

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientantal og markedsandel, men vælger at udføre en separat budgetkonsekvensanalyse for hvert af de kliniske spørgsmål.

6.2 Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet har lavet følgende ændringer i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Separat budgetkonsekvensanalyse for hvert klinisk spørgsmål.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af ixekizumab for patienter med AS vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5, mens det for patienter med nr-axSpA vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 9 og Tabel 10.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 84.000 DKK og ca. 63.000 DKK for hhv. patienter med AS (klinisk spørgsmål 1) og nr-axSpA (klinisk spørgsmål 2) i år 5.



Tabel 9. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 10. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

7. Diskussion

Behandling med ixekizumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK pr. patient sammenlignet med behandling med adalimumab. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for ixekizumab, da alle øvrige kliniske og økonomiske antagelser er identiske.

Modellens meget simple struktur, samt at både effekt, bivirkninger, administration og monitorering er ens for begge lægemidler, betyder, at der er få usikkerheder i modellen.



8. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjleligt. 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. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26.
5. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
8. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet*. 2018;392(10163):2441–51.
9. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):176–85.
10. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim T-H, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53–64.
11. Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, Inui K, Weng M, Lubrano E, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;acr.24482.
12. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815–22.
13. Bach JB, Jensen ME. SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR TERAPIOMRÅDET KRONISK LEDDEGIGT –. 2020;



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

10.1 Medicinrådets anvendte omkostninger for øvrige lægemidler anvendt i budgetkonsekvensanalysen

Omkostningerne for de øvrige lægemidler, som indgår i budgetkonsekvensanalysen, er estimeret på baggrund af Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13], idet fagudvalget vurderer, at anvendelse af lægemidlerne til patienter med rygsøjlegigt ikke afviger fra patienter med kronisk leddegigt. Estimerterne er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Medicinrådets omkostninger for de øvrige lægemidler, som indgår i budgetkonsekvensanalysen, DKK, ikke diskonterede tal

	Hospitalsomkostninger [DKK]	Lægemedelomkostninger [DKK]	Totale omkostninger [DKK]
Secukinumab	6.165	██████	██████
Tofacitinib	6.046	██████	██████
Infliximab	18.193	██████	██████
Etanercept	6.165	██████	██████
Golimumab	6.165	██████	██████
Certolizumab	6.165	██████	██████

10.2 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. ██████ DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal

	Ixekizumab [DKK]	Adalimumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemedelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	4.639	4.639	-
Patientomkostninger	3.320	3.320	-
Totale omkostninger	██████	██████	██████



10.3 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen for ixekizumab og adalimumab. For de øvrige lægemidler, som indgår i budgetkonsekvensanalysen, er administrationsomkostningerne baseret på DRG-takster, mens monitoreringsomkostninger er baseret på Medicinrådets *Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt* [13]. For ingen af lægemidlerne indgår patientomkostninger.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af ixekizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for begge kliniske spørgsmål, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	26. maj 2021
Leverandør	Eli Lilly
Lægemiddel	Ixekizumab (Taltz)
Ansøgt indikation	Ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA).

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på ixekizumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Udbudspris SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Ixekizumab (Taltz)	80 mg	1 stk. pen	7.565,49		
Ixekizumab (Taltz)	80 mg	1 stk. sprøjte	7.565,49		

Ixekizumab er allerede i udbud sammen med andre biologiske lægemidler til dermatologi, gastroenterologi og reumatologi. Aftalen løber foreløbigt til 31. december 2021, men har mulighed for forlængelse 2x6 måneder.

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren har allerede givet en pris i udbuddet. Amgros har derfor ikke forhandlet i forbindelse med Medicinrådets vurdering til denne indikation.

- Medicinrådet har foreløbigt ligestillet ixekizumab med adalimumab i RADS' behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier.

Konklusion

Amgros vurderer, at vi har en udmærket pris på ixekizumab sammenlignet med øvrige patentbelagte lægemidler til aksiale spondylartropatier.

Amgros forventer at ixekizumab i praksis vil anvendes efter TNF-hæmmerne som alternativ til den anden godkendte IL-17 hæmmer secukinumab. Da behandling med ixekizumab er forbundet med højere omkostninger end behandling med secukinumab (ved laveste dosis secukinumab, 150 mg) forventer Amgros, at en anbefaling og evt. indplacering i lægemiddelrekommandation vil medføre et meget lille optag, da secukinumab sandsynligvis vil blive anvendt som første IL-17 hæmmer.

Relation til markedet

Medicinrådet har foreløbigt ligestillet ixekizumab med adalimumab i behandlingsvejledningen for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier. Ixekizumab er derudover inkluderet i følgende behandlingsvejledninger:

- Biologisk behandling af hidrosadenitis suppurativa
- Kronisk leddegigt
- Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme
- Moderat til svær plaque psoriasis
- Psoriasis
- Psoriasis arthritis

Anvendes det kliniske sammenligningsgrundlag fra "Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA)"¹, som pt. danner grundlag for lægemiddelrekommandationen til aksiale spondylartropatier, samt doseringen over 18 måneder for ixekizumab, et dyrere alternativ end adalimumab, infliximab, etanercept og secukinumab og et billigere alternativ end certolizumab pegol og golimumab. Den beregnede sammenligning ses nedenfor.

Valg	Lægemiddel	Sammenligningsvolumen for 18 måneder inkl. induktion	SAIP pr. enhed, kr.	Samlet lægemiddelomkostning, 18 mdr.
1.	Hyrimoz (Region Syddanmark, Midtjylland og Nordjylland), adalimumab	39 forfyldte sprøjter eller penne á 40 mg	██████	██████
1.	Amgevita (Region Sjælland og Hovedstaden), adalimumab	39 forfyldte sprøjter eller penne á 40 mg	██████	██████
2.	Zessly, infliximab	44,34 hætteglas á 100 mg	██████	██████
3.	Erelzi, etanercept	78 forfyldte sprøjter eller penne á 50 mg	██████	██████

¹ <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>

4.	Cosentyx, secukinumab	21 forfylde sprøjter eller penne á 150 mg	████████	████████
5.	Taltz, ixekizumab	21 forfylde sprøjter eller penne á 80 mg	████████	████████
6.	Cimzia, certolizumb	42 forfylde sprøjter eller penne á 200 mg	████████	████████
7.	Simponi, golimumab	18 forfylde sprøjter eller penne á 50 mg	████████	████████

Fra: Jeppe Schultz Christensen
Til: [Nicoline Kerzel Duel](#)
Cc: [Christian Graves Beck](#); [Malene Essenbæk Jakobsen](#); [Agla Jael Fridriksdottir](#)
Emne: RE: Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for ixekizumab
Dato: 6. maj 2021 12:30:05
Vedhæftede filer: [image001.png](#)
[image002.jpg](#)

Kære Malene, Christian, Agla og Nicoline

Tak for rapporten. Eli Lilly har ikke nogen kommentarer hvad angår vurderingen af Taltz værdi sammenlignet med adalimumab.

Mvh

Jeppe S. Christensen

Pricing Reimbursement and Access Manager, Denmark and Norway

PhD

Eli Lilly and Company

Lyskær 3EF, 2730 Herlev, Denmark

+45 31 70 75 20 (mobile)

jeppe_sc@lilly.com

www.eli-lilly.dk



CONFIDENTIALITY NOTICE: This e-mail message (including all attachments) is for the sole use of the intended recipient(s) and may contain confidential information. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. If you are not the intended recipient, please contact the sender by reply e-mail and destroy all copies of the original message. E-mail is susceptible to data corruption, interception, unauthorized amendment, tampering and viruses, and we only send and receive e-mails on the basis that we are not liable for any such corruption, interception, amendment, tampering or viruses or any consequences thereof.

From: Nicoline Kerzel Duel <NKD@medicinraadet.dk>

Sent: 28. april 2021 19:30

To: Jeppe Schultz Christensen <jeppe_sc@lilly.com>

Cc: Christian Graves Beck <CGB@medicinraadet.dk>; Malene Essenbæk Jakobsen <MEA@medicinraadet.dk>; Agla Jael Fridriksdottir <AJF@medicinraadet.dk>

Subject: [EXTERNAL] Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for ixekizumab

EXTERNAL EMAIL: Use caution before replying, clicking links, and opening attachments.

Kære Jeppe

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af lægemidlets værdi for ixekizumab, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag (28. april 2021).

Medicinrådet var enig med fagudvalgets konklusion om lægemidlets værdi, som derfor svarer til det resultat, I tidligere har haft i høring.

Bemærk, at der er sket ændringer i dokumentets indhold, men ikke ændring i kategoriseringen af lægemidlets værdi som følge af dagens rådsmøde.

- Det er på s. 9. præciseret, at patienter med forhøjet CRP erfaringsmæssigt har bedre effekt af biologiske behandling, end patienter med CRP i normalområdet.
- Det er på s. 9 fremhævet, at BASDAI > 40 gælder for den samlede score (0-100)
- Det er i tabel 2 og 5 fremhævet, at BASDAI er opgjort som en gennemsnitlig score (0-10)

Den sundhedsøkonomiske afrapportering blev godkendt i den form, I fik sendt i høring d. 16. april.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 6. maj.

Mange hilsner

Malene, Christian, Agla og Nicoline

Nicoline Kerzel Duel

Sundhedsvidenskabelig specialkonsulent

Cand.scient.san.publ.

+45 21 34 60 49

nkd@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Medicinrådets vurdering vedrørende ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. april 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	111841
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

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

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

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



1. Medicinrådets konklusion

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

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

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



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

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



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

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

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



2. Begreber og forkortelser

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



3. Introduktion

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

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

De kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Rygsøjlegigt

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

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

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



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

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

3.2 Ixekizumab

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

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

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)

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

Non-radiografisk aksial spondylartrit

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

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

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



3.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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



4. Metode

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

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

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

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

Tabel 1. Oversigt over studier

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

COAST-V

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

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



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

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

Tabel 2. Baselinekarakteristika i COAST-V-studiet*

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

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

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

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



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

5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

Medicinrådet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved



[Cochrane risk of bias tool 2.0](#) fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

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

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



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

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



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

Konklusion

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

Kvalitet af den samlede evidens Lav

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



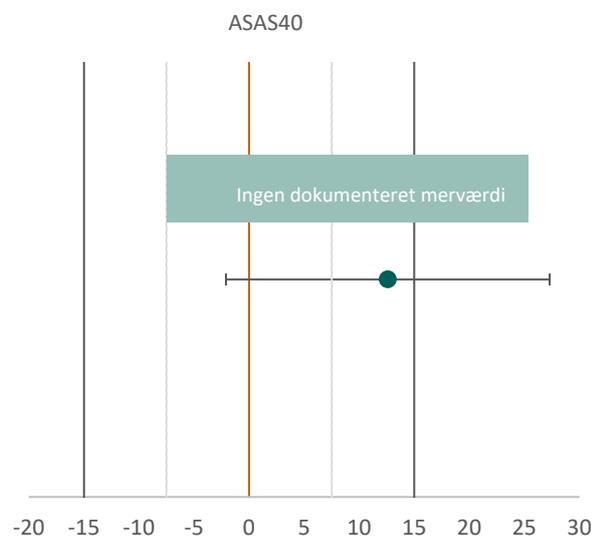
Sygdomsaktivitet

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

ASAS40

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

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



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

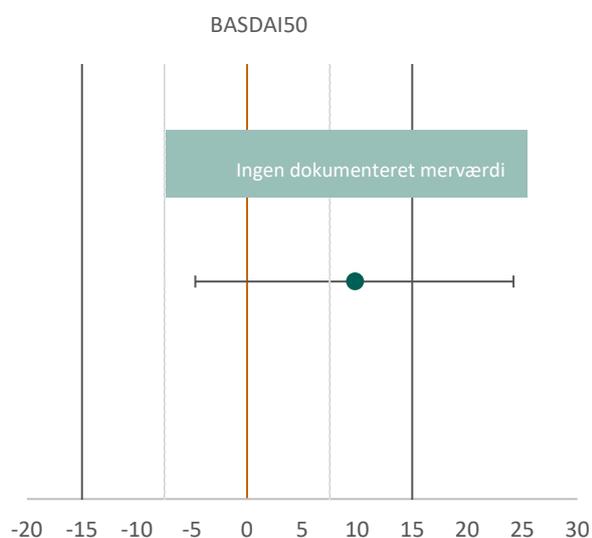
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffekt målet ASAS40.

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

BASDAI50

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

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



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

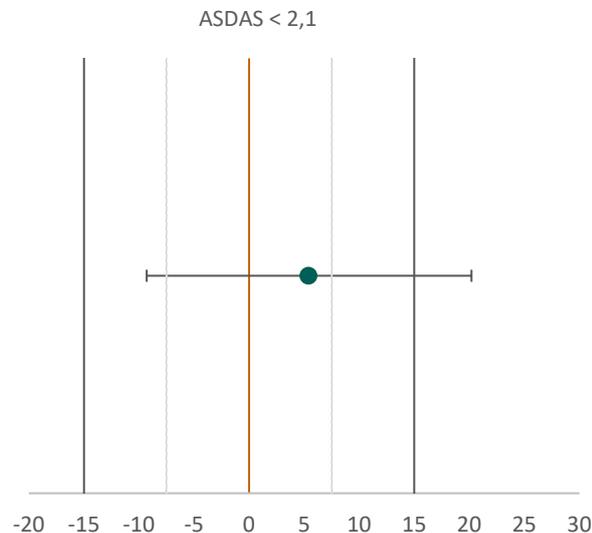
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet BASDAI50.

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

ASDAS

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

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



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

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

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

Samlet for effektmålet sygdomsaktivitet

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

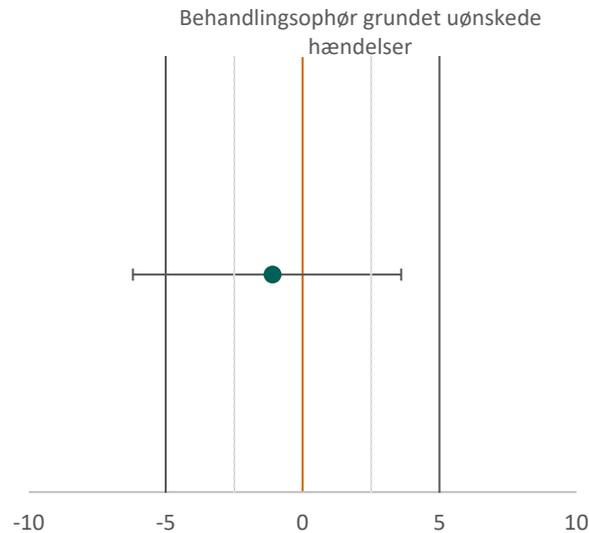
Bivirkninger

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

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

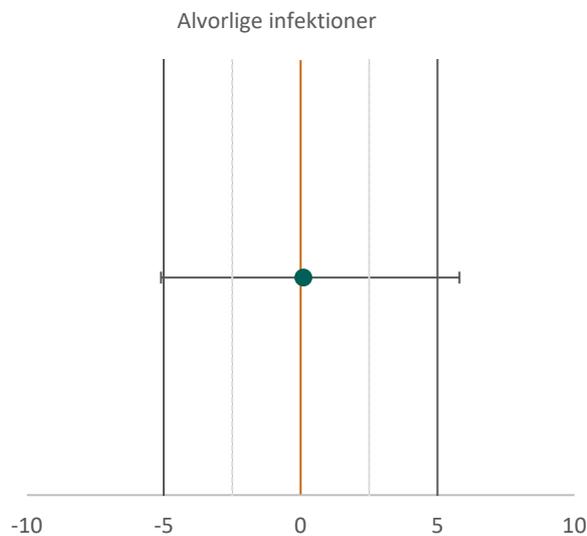
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har ixekizumab foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffekt målet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

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

Alvorlige infektioner

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 5 ovenfor.

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

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

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

Gennemgang af bivirkningsprofil

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

Ixekizumab

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



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

Adalimumab

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

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

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

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

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

Samlet for effektmålet bivirkninger

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

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



Livskvalitet

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

Det fysiske funktion-subdomæne

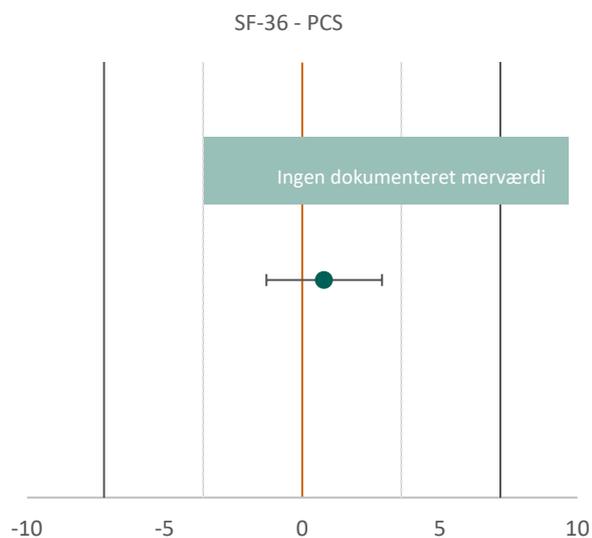
Ansøger har ikke indsendt data på delmålet. Den foreløbige værdi af ixekizumab vedr. deleffektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

Det fysiske smerte-subdomæne

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

Den fysiske komponent summary

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 6 ovenfor.

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



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

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

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

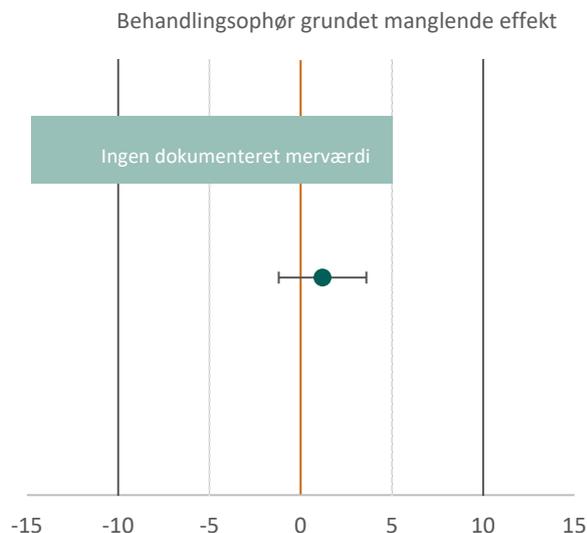
Samlet for effektområdet livskvalitet

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

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 7 ovenfor.

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

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

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

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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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



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

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

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

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

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

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

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



Table 4. Overview of studies

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

COAST-X

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

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

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

ABILITY-1

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



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

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

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

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

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

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

**Defineret som forhøjet baseline CRP.

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

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



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

5.2.2 Databehandling og analyse

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

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

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

Følgende fremhæves vedr. den indirekte sammenligning:

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

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

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



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

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

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

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

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

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

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

5.2.4 Effektestimater og kategorier

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



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

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



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

CI = Konfidensinterval, RR = Relativ risiko.



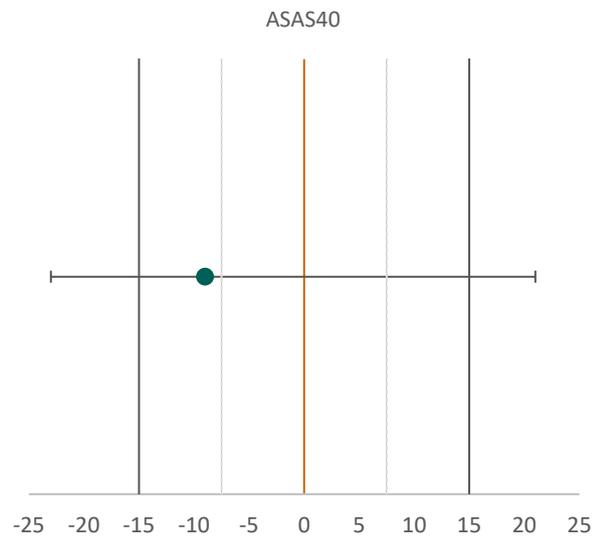
Sygdomsaktivitet

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

ASAS40

Se afsnit 5.1.4 for definition af ASAS40.

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



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

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

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

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

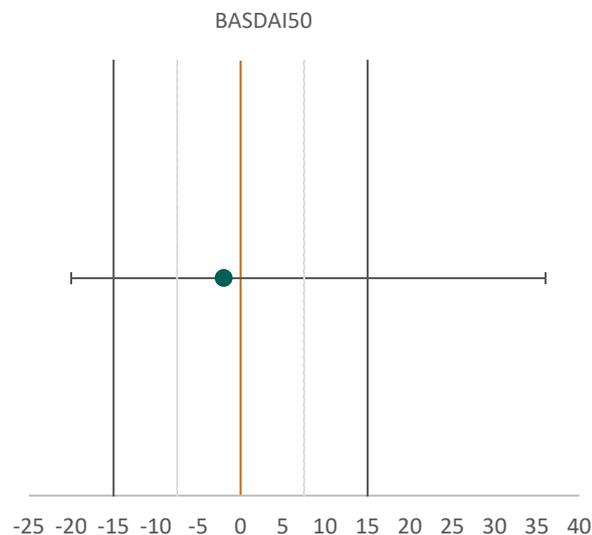


Efter 52 ugers opfølgning i COAST-X-studiet havde 30 % af patienterne i ixekizumab-armen opnået ASAS40 [18] – og dermed lidt færre end ved 16 uger (35,4 %). Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af ixekizumab ved ASAS40 er vedvarende i mindst ét år. Der foreligger ikke data ud over 12 uger for adalimumab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

BASDAI50

Se afsnit 5.1.4 for definition af BASDAI50.

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



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

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

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

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



ASDAS

Se afsnit 5.1.4 for definition af ASDAS.

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

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

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

Samlet for effekt målet sygdomsaktivitet

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

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

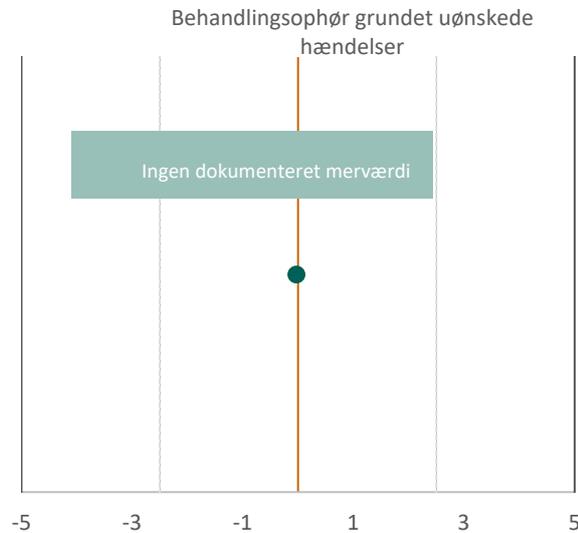
Bivirkninger

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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



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

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

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

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

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

Alvorlige infektioner

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

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



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

Gennemgang af bivirkningsprofil

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

Samlet for effektmålet bivirkninger

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

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

Livskvalitet

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

Det fysiske funktion-subdomæne

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

Det fysiske smerte-subdomæne

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

Den fysiske komponent summary

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



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

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

Samlet for effektmålet livskvalitet

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

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

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

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

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

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



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

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

6. Andre overvejelser

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

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



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

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

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

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

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

7. Relation til behandlingsvejledning

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



8. Referencer

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



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



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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



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

Ulrik Tarp
Ledende overlæge

Udpeget af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Reumatologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

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



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

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

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



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

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



Table 10. Vurdering af risiko for bias – ABILITY-1-studiet

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



Bilag 2: GRADE

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

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

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



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

Kvalitet af den samlede evidens LAV^d

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

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

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

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



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

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

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



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

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

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

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



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

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



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

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

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse og både positive og negative konklusioner.

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

Application for the assessment of ixekizumab (Taltz™) for patients with active ankylosing spondylitis

Contents

1.	Basic information	2
2.	Abbreviations	4
3.	Summary	5
4.	Literature search	6
4.1	Relevant studies	7
4.2	Main characteristics of included studies	8
5.	Clinical questions	24
5.1	Clinical Question 1: What is the value of ixekizumab compared to adalimumab in biologic treatment naïve patients with radiographic axial spondyloarthritis (rad-axSpA)	24
5.1.1	Presentation of relevant studies	24
5.1.2	Results per study	24
5.1.3	Comparative analyses	28
5.2	Clinical Question 2: What is the value of ixekizumab compared to adalimumab for adult patients with non-radiographic axial spondyloarthritis?	34
5.2.1	Presentation of relevant studies	34
5.2.2	Results per study	36
5.2.3	Comparative analyses	48
6.	Other considerations	56
7.	References	62
8.	Appendices	63
8.1	Literature search	63
8.2	Search strategy with results	64
8.3	PRISMA-diagram	66
8.4	Studies excluded based on full-text screening	67

1. Basic information

Kontaktoplysninger	
Navn	Jeppe Schultz Christensen
Titel	Pricing, Reimbursement and Access Manager
Ansvarsområde	Sundhedsøkonomi og forhandling
Telefonnummer	+45 31 70 75 20
E-mail	jeppe_sc@lilly.com
Navn	Jens Gerwien
Titel	Immunologist, Senior Clinical Research Scientist
Ansvarsområde	Medical Affairs, Immunology NE Hub + IBU
Telefonnummer	+45 31 10 16 39
E-mail	jggerwien@lilly.com

Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	Taltz
Generic name	Ixekizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Eli Lilly Denmark A/S
ATC code	L04AC13
Pharmacotherapeutic group	Immunosuppressants
Active substance(s)	Ixekizumab
Pharmaceutical form(s)	Subcutaneous injection
Mechanism of action	Taltz® (ixekizumab) is a humanized IgG4 monoclonal antibody that binds with high affinity (< 3 pM) and specificity to interleukin 17A (both IL-17A and IL-17AF). Elevated concentrations of IL-17A have been implicated in the pathogenesis of psoriasis by promoting keratinocyte proliferation and activation, as well as in the pathogenesis of psoriatic arthritis, rad- and non-rad-axSpA by driving inflammation leading to erosive bone damage and pathological new bone formation. Neutralization of IL-17A by ixekizumab can inhibit these actions. Ixekizumab does not bind to other members of the IL-17 cytokine family, like IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E or IL-17FF.
Dosage regimen	The recommended dose is 160 mg (two 80 mg injections) by subcutaneous injection at Week 0, followed by 80 mg every 4 weeks.

Overview of the pharmaceutical
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)
Ankylosing spondylitis (radiographic axial spondyloarthritis)

Taltz is indicated for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to conventional therapy.

Non-radiographic axial spondyloarthritis

Taltz is indicated for the treatment of adult patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) who have responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Other approved therapeutic indications Yes

Will dispensing be restricted to hospitals? Yes

Combination therapy and/or co-medication No

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe.
Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled pen.

Orphan drug designation No

2. Abbreviations

AE:	Adverse event
ARR:	Absolute risk reduction
ASAS:	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS:	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD:	Biological disease-modifying antirheumatic drugs
DMARD:	Disease-modifying antirheumatic drugs
DMC:	The Danish Medicines Council
EMA:	European Medicines Agency
CI:	Confidence interval
IXE:	Ixekizumab
Nr-axSpA:	non-radiographic axial spondyloarthritis
NSAID:	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
MMRM:	mixed-effects model of repeated measures
MRI:	Magnetic resonance imaging
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
Q2W:	every two weeks
Q4W:	every four weeks
rad-axSpA:	radiographic axial spondyloarthritis
RCT:	randomized controlled trial
RR:	Relative risk
SC:	Subcutaneous
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPARCC:	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system

3. Summary

This dossier provides data on relative efficacy and safety of 80 mg ixekizumab every four weeks (IXEQ4W) vs. adalimumab 40 mg every two weeks in patients with radiographic axial spondylitis (rad-axSpA) for addressing clinical question 1 and for patients with non-radiographic axial spondylitis (nr-axSpA) for addressing clinical question 2. Furthermore, comparative data is provided from the COAST-X trial concerning the relative efficacy and safety of IXEQ4W vs. placebo in a population of rad-axSpA patients with prior biologic experience in section 6. *Other considerations.*

Clinical question 1

The COAST V study was a placebo and active comparator controlled trial where the adalimumab arm provided a reference for comparisons with placebo. The adalimumab treatment group served as an in-study active reference for comparison with placebo during the masked treatment dosing period and was not powered for differentiation from ixekizumab. Even though it was not powered for it, the COAST-V trial provided data for a comparison of IXEQ4W vs. adalimumab in patients with rad-axSpA. For all efficacy and safety outcomes, there was no significant or clinically meaningful treatment differences between treatments. The trial was not powered to demonstrate superiority between active treatments, but only between IXEQ4W and placebo.

Clinical question 2

The COAST-X trial provided evidence of relative treatment efficacy and safety of IXEQ4W vs. placebo in patients with nr-AxSpa. Similarly, an indirect comparison was conducted using evidence of relative treatment efficacy and safety of adalimumab vs. placebo in patients with nr-AxSpa from the ABILITY 1 trial. Both active treatments were superior to placebo on all efficacy analyses in each respective study. Following a feasibility assessment on the comparability of studies, an indirect treatment comparison using Bucher's method (ITC) was conducted on the available outcomes of interest to synthesize the evidence identified. For all efficacy and safety outcomes, there were no significant or clinically meaningful treatment differences between treatments.

Other considerations

The COAST-W trial was the first large, randomized, controlled trial focusing exclusively on radiographic axial SpA patients with prior treatment failure (inadequate response to or intolerance of 1 or 2 TNF-inhibitors). In that respect, this study differs from other reported phase III studies of rad-axSpA that enrolled exclusively or predominantly biologic-naïve patients. This is an important population to focus on, given that the population has been shown to be difficult to treat, and there is only weak evidence supporting existing biologic treatment choices for this population. In the COAST-W trial statistically significant and clinically meaningful improvements were seen for all primary and major secondary endpoints vs. placebo. Importantly, these treatment responses were durable for 1 year without signs of waning of effect. Finally, IXEQ4W showed an acceptable safety profile in this patient population with longstanding and very high disease activity. The COAST-W trial demonstrates, that IXEQ4W provides a highly valuable treatment option for patients with axial spondylitis who experience inadequate response to TNF-inhibitors.

4. Literature search

Databases and search strategy

The Danish Medicines Council (DMC) protocol specified, that for clinical question 1, two publications concerning the trial COAST-V, were identified that provided direct comparative evidence and was considered sufficient information by the DMC for the assessment. The DMC further identified one study (COAST-W), which should be used to narratively describe the efficacy of ixekizumab in biologic-experienced patients in the section concerning other considerations. These references are thus provided in section 4.1.

For clinical question 2 the DMC requested a systematic literature review to identify evidence, that would allow for comparative analysis. The following electronic databases were searched 17.11.2020 as by the search protocol provided by the DMC for randomized controlled trials (RCT) studies: MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library. The search strategy was carried out with inclusion and exclusion criteria as defined in the DMC protocol and no date limit was applied to the electronic searches (Appendix section 8.1). Search strategy and results of the searches are documented by screenshots as requested in the DMC protocol in the Appendix section 8.2.

Primary screening was performed by two reviewers who independently reviewed each reference (title and abstract) identified by the literature search, applied study selection criteria, and decided on whether to include or exclude the reference at that stage. Secondary screening included obtaining the full-text articles for potentially relevant studies identified by primary screening of titles and abstracts. These were independently reviewed by two reviewers against each eligibility criterion. Inclusion and exclusion criteria are available in the appendix section 8.1.

The systematic database searches identified 195 records in total. A de-duplication step was performed to remove studies that overlapped across the databases; 64 of the studies were identified as duplicates and excluded. The remaining 131 studies were screened based on the information reported in their titles and/or abstracts. Of these, 125 records were excluded, and 6 records were included for full-text screening. The records were further assessed for eligibility for this review by full-text screening, which resulted in exclusion of 3 publications and inclusion of 3 publications. Eli Lilly furthermore consulted EMA's relevant scientific discussion, both with regards to the new medicine and the comparator for any references or data, but no additional records were identified through other sources. Thus, a total of 3 articles were included. One of the articles identified fulfilled all inclusion criteria but was not used in this application for the assessment. The article concerned is:

- Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, Inui K, Weng M-Y, Lubrano E, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Oct.

The reference was included as it concerned SF-36 Health related quality of life (HRQoL) outcomes for ixekizumab in non-radiographic axial spondyloarthritis. The publication did however not provide any additional information compared to what was already provided in the original COAST-X publication and what was requested in the DMC protocol (1).

Relevant data were then extracted from 2 RCTs reported in 2 publications. A PRISMA flow diagram of studies is presented in the appendix section 8.3.

The two studies identified for inclusion in clinical question 2 were therefore:

1. Ixekizumab for Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the COAST-X Randomised, Placebo-Controlled Trial, Deodhar et al., *Lancet*, 2020.

2. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), Sieper et al, Ann Rheum Dis, 2013.

The two publications were added to the three studies initially identified by the DMC in the protocol for this assessment. All references are provided below in section 4.1.

4.1 Relevant studies

Table 1 Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date*)	Relevant for clinical question
Ixekizumab, an interleukin 17A antagonist in the treatment of Ankylosing Spondylitis or radiographic Axial Spondylarthritis in patients previously untreated with bDMARDs: Results from COAST-V: 16 weeks results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, van der Heijde et al., Lancet, 2018.	COAST-V	NCT02696785	Patients randomized between: June 20, 2016, and Aug 22, 2017. Completion: October 17, 2018	1
Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: Results from COAST-V and COAST-W, Dougados et al., Ann Rheum Dis., 2020.	COAST-V COAST-W	NCT02696785 NCT02696798	See individual studies	1, and other considerations
Ixekizumab for Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the COAST-X Randomised, Placebo-Controlled Trial, Deodhar et al., Lancet, 2020.	COAST-X	NCT02757352	Patients randomized between Aug 2, 2016, and Jan 29, 2018. Completion: May 7, 2019	2
Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Deodhar et al., Arthritis Rheumatol., 2019.	COAST-W	NCT02696798	Patients randomized between May 10, 2016, and January 30, 2018. Completion: May 3, 2019	Other considerations
Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), Sieper et al, Ann Rheum Dis, 2013	ABILITY-1	NCT00939003	Initiated in August 2009. Completion: August 2013.	2

*Completion dates provided from clinicaltrials.gov. Completion dates refer to end of study, which included extension phases of studies.

4.2 Main characteristics of included studies

The following section presents the main characteristics of all studies included in the assessment of the clinical questions defined in the protocol.

COAST V - Main study characteristics	
Trial name	COAST-V
NCT number	NCT02696785
Objective	The efficacy, safety and tolerability of Taltz® for radiographic axSpA was evaluated through a pivotal Phase III study (COAST-V) for biologic-naïve patients.
Publications – title, author, journal, year	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ixekizumab, an interleukin 17A antagonist in the treatment of Ankylosing Spondylitis or radiographic Axial Spondylarthritis in patients previously untreated with bDMARDs (COAST-V): 16 weeks results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Heijde et al. Lancet 2018 (9). 2. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W), Dougados et al, Ann Rheum Dis. 2020 (10).
Study type and design	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis
Follow-up time	<p>16 weeks with an extended period up to week 52</p> <p>At week 16, patients entered an ongoing extended treatment period (weeks 16 to 52), during which time patients in the ixekizumab treatment groups remained on their assigned treatment and patients in the placebo or adalimumab groups were randomly reassigned to receive one of the two ixekizumab dosing regimens, while maintaining masking of treatment allocation.</p>

COAST V - Main study characteristics

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion Criteria:

- Are ambulatory.
- Diagnosis of radiographic axial spondyloarthritis (rad-axSpA) with sacroiliitis defined radiographically according to the modified New York criteria.
- Participants have a history of back pain ≥ 3 months with age at onset < 45 years.
- In the past had an inadequate response to at least 2 non-steroidal anti-inflammatory drugs (for duration 4 weeks) or cannot tolerate NSAIDs.
- If taking NSAIDs be on a stable dose for at least 2 weeks prior to randomization.
- Have a history of prior therapy for axSpa for at least 12 weeks prior to screening.

Exclusion Criteria:

- Have total ankylosis of the spine.
- Have received any prior, or are currently receiving, treatment with biologics, tumor necrosis factor inhibitors or other immunomodulatory agents.
- Have recently received a live vaccine within 12 weeks or have had a vaccination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) within the past year.
- Have an ongoing or serious infection within the last 12 weeks or evidence of active tuberculosis.
- Have a compromised immune system.
- Have any other serious and/or uncontrolled diseases.
- Have either a current diagnosis or a recent history of malignant disease.
- Have had major surgery within 8 weeks of baseline or will require surgery during the study.
- Are pregnant or breastfeeding.

Intervention

COAST-V included two dosing regimens for ixekizumab 1) every two weeks (Q2W) or 2) every four weeks (Q4W). Only the baseline characteristics and results of the protocol specified, and EMA-approved dosing (Q4W) are reported.

Ixekizumab Q2W (N= 83) Ixekizumab Q4W (N= 81)

Double Blind Period: Starting dose of 80 or 160 milligrams (mg) ixekizumab given subcutaneously (SC) at baseline followed by 80 mg ixekizumab given SC every two weeks (Q2W) to week 16.

Extended Treatment Period: 80 mg ixekizumab given SC Q2W or SC Q4W from week 16 to week 52.

COAST V - Main study characteristics

Comparator

Two comparators were included in this study: placebo and active comparator, adalimumab. Only the baseline characteristics and results of the DMC protocol specified comparator are reported. The study included cross-over to ixekizumab after 16 weeks. Comparative data is therefore restricted to before cross-over.

Placebo (N= 87)

Double Blind Period: Placebo given SC Q2W to week 16.

Extended Treatment Period: 80 mg ixekizumab given SC Q2W or Q4W from week 16 to week 52.

Active comparator: Adalimumab (N= 90)

Double Blind Period: 40 mg Adalimumab given SC Q2W to week 16.

Extended Treatment Period: 80 mg ixekizumab given SC Q2W or Q4W from week 16 to week 52.

COAST V - Main study characteristics
Baseline characteristics

	Adalimumab Q2W (n=90)	Ixekizumab Q4W (n=81)
Age, years	41.8 (11.4)	41.0 (12.1)
Sex		
Men	73 (81%)	68 (84%)
Women	17 (19%)	13 (16%)
Race		
White	57 (63%)	52 (64%)
Asian	29 (32%)	25 (31%)
Other	4 (4%)	4 (5%)
Mean weight, kg	78.2 (17.2)	77.6 (14.7)
<70	29 (32%)	24 (30%)
≥70	61 (68%)	57 (70%)
Mean age of onset of axial spondyloarthritis, years	26.5 (8.6)	25.4 (7.7)
Mean duration of symptoms since axial spondyloarthritis onset, years	15.6 (9.3)	15.8 (11.2)
Mean duration of disease since axial spondyloarthritis diagnosis, years	7.5 (7.5)	8.3 (9.6)
Number of patients positive for HLA-B27	82 (91%)	75 (93%)
Number of patients using NSAIDs at baseline	83 (92%)	72 (89%)
Use of conventional synthetic DMARDs at baseline		
Sulfasalazine	25 (28%)	24 (30%)
Methotrexate	8 (9%)	9 (11%)
Mean patient global assessment of disease activity numeric rating score	7.1 (1.7)	6.9 (1.5)
Mean CRP concentration, mg/L	12.5 (17.6)	12.2 (13.3)
Number of patients with CRP concentration >5 mg/L	52 (58%)	52 (64%)
Mean disease-related scores		
ASDAS	3.7 (0.8)	3.7 (0.7)
BASDAI	6.7 (1.5)	6.8 (1.3)
BASFI	6.1 (2.1)	6.1 (1.8)
ASAS Health Index	8.2 (3.7)	7.5 (3.3)
SF-36 PCS	33.5 (8.3)	34.0 (7.5)
MRI SPARCC spine	20.0 (28.4)	14.5 (20.6)
MRI SPARCC sacroiliac joint	4.7 (11.2)	4.5 (9.1)

COAST V - Main study characteristics

Primary and secondary endpoints

Primary Outcome Measures:

- ASAS40 Response at Week 16

Major Secondary Outcome Measures:

- ASAS20 Response at Week 16
- Change from Baseline in ASDAS at Week 16
- BASDAI50 Response at Week 16
- Change from Baseline in BASFI at Week 16
- ASDAS Inactive Disease at Week 16
- Change from Baseline in ASSpiMRI - Berlin Score at Week 16
- Change from Baseline in SF-36 (PCS and MCS at Week 16)
- Change from Baseline in ASAS HI at Week 16
- Change from Baseline in BASMI at Week 16

Method of analysis

Efficacy and health outcomes during the masked treatment dosing period were analyzed for all patients according to the treatment to which they were randomly assigned (intention-to-treat population).

All categorical efficacy outcomes and health outcome variables were analyzed using logistic regression with non-responder imputation (NRI) for missing data. Patients were considered non-responders for the NRI analysis if they did not meet clinical response criteria or had missing clinical response data at the primary analysis timepoint (week 16).

Additionally, all patients who discontinued the study treatment at any timepoint before week 16 for any reason, or patients randomly assigned to treatment without at least one observation after baseline were defined as non-responders.

All continuous efficacy and health outcome variables relevant for this application were analyzed using a mixed-effects model of repeated measures.

Analyses of the ixekizumab Q4W treatment group were done without regard to the week 0 starting dose of 80 mg or 160 mg.

The study was not designed to test equivalence or non-inferiority of active treatment groups to each other.

A multiple testing strategy was used for the primary and major secondary objectives ixekizumab Q4W treatment groups compared with placebo to control for overall family-wise type I error at a 2-sided α level of 0.05 (appendix of article). Additional details regarding statistical analyses and the multiple testing strategy are available in the appendix of article but followed standard methodology.

Subgroup analyses

Not relevant.

COAST-W - Main study characteristics (2,3)

Trial name	COAST-W
NCT number	NCT02696798
Objective	To investigate the efficacy and safety of ixekizumab in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (SpA) and prior inadequate response to or intolerance for tumor necrosis factor inhibitors (TNFi).
Publications – title, author, journal, year	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Deodhar et al., Arthritis Rheumatol., 2019 (2) 2. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W) (3)
Study type and design	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled 16-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis
Follow-up time	Double Blind Period up to week 16 With an Extended Treatment from week 16 to week 52.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Are ambulatory. • Have an established diagnosis of radiographic axial spondyloarthritis (rad-xSpA) with sacroiliitis defined radiographically according to the modified New York criteria. • Participants have a history of back pain ≥ 3 months with age at onset < 45 years. • Have had prior treatment with at least 1 and not more than 2 TNF inhibitors. • Must have had an inadequate response to 2 or more NSAIDs at the therapeutic dose range for a total duration of at least 4 weeks OR have a history of intolerance to NSAIDs. • Have a history of prior therapy for axSpa for at least 12 weeks prior to screening. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have total ankylosis of the spine. • Have never taken a TNF inhibitor medication or have taken more than 2. • Have recently received a live vaccine within 12 weeks or have had a vaccination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) within the past year. • Have an ongoing or serious infection within the last 12 weeks or evidence of active tuberculosis.

COAST-W - Main study characteristics (2,3)

- Have a compromised immune system.
- Have any other serious and/or uncontrolled diseases.
- Have either a current diagnosis or a recent history of malignant disease.
- Have had major surgery within 8 weeks of baseline, or will require surgery during the study.
- Are pregnant or breastfeeding.

Intervention

Only the baseline characteristics and results of the DMC protocol specified, and EMA-approved ixekizumab dosing regimen (Q4W) are reported.

Experimental: Q2W Ixekizumab (N=98)

Double Blind Period: Starting dose of 80 or 160 milligrams (mg) ixekizumab given subcutaneously (SC) at baseline followed by 80 mg ixekizumab given SC every two weeks (Q2W) to week 16.

Extended Treatment Period: 80 mg ixekizumab given SC Q2W from week 16 to week 52.

Drug: Ixekizumab

Administered SC

Experimental: Q4W Ixekizumab (N=114)

Double Blind Period: Starting dose of 80 or 160 mg ixekizumab given SC at baseline followed by 80 mg ixekizumab given SC every four weeks (Q4W) to week 12.

Extended Treatment Period: 80 mg ixekizumab given SC Q4W from week 16 to week 52.

Comparator
Placebo (N=104)

Double Blind Period: Placebo given SC Q2W to week 16.

Extended Treatment Period: Starting dose of 160 mg ixekizumab given SC at week 16 followed by 80 mg ixekizumab given SC Q2W or Q4W from week 16 to week 52

COAST-W - Main study characteristics (2,3)
Baseline characteristics

	Placebo group (n = 104)	IXEQ4W group (n = 114)
Age, mean \pm SD years	46.6 \pm 12.7	47.4 \pm 13.4
Male sex	87 (83.7)	91 (79.8)
Race		
White	85 (81.7)	91 (80.5)
Asian	13 (12.5)	14 (12.4)
Weight, mean \pm SD kg	84.3 \pm 17.9	85.5 \pm 20.2
<70 kg	21 (20.2)	24 (21.1)
\geq 70 kg	83 (79.8)	90 (78.9)
Body mass index, mean \pm SD kg/m ²	28.9 \pm 5.6	29.4 \pm 7.3
Age at onset of axial SpA, mean \pm SD years	27.1 \pm 8.8	28.9 \pm 9.6
Duration of symptoms since axial SpA onset, mean \pm SD years	19.9 \pm 11.6	18.8 \pm 11.6
Duration of disease since axial SpA diagnosis, mean \pm SD years	13.0 \pm 10.5	10.1 \pm 7.8
Use of DMARDs		
Methotrexate	20 (19.2)	12 (10.5)
Sulfasalazine	13 (12.5)	17 (14.9)
Use of oral corticosteroid	14 (13.5)	11 (9.6)
Use of NSAIDs	84 (80.8)	86 (75.4)
Prior TNFi experience†		
1 prior TNFi	62 (59.6)	70 (61.4)
2 prior TNFi	42 (40.4)	44 (38.6)
Reason for failing prior TNFi‡		
Inadequate response to 1 TNFi	64 (61.5)	75 (65.8)
Inadequate response to 2 TNFi	32 (30.8)	26 (22.8)
Intolerance of TNFi	8 (7.7)	13 (11.4)
TNFi washout period, median (minimum–maximum) days§	123.5 (31.0–4,053.0)	153.5 (29.0–4,639.0)
Baseline C-reactive protein, mean \pm SD mg/liter	16.0 \pm 22.3	20.2 \pm 34.3
\leq 5.00 mg/liter	39 (37.5)	44 (38.6)
>5.00 mg/liter	65 (62.6)	70 (61.4)
ASDAS, mean \pm SD	4.1 \pm 0.8	4.2 \pm 0.9
BASDAI score, mean \pm SD	7.3 \pm 1.3	7.5 \pm 1.3
BASFI score, mean \pm SD	7.0 \pm 1.7	7.4 \pm 1.8
ASAS-HI score, mean \pm SD	9.0 \pm 3.5	10.0 \pm 3.7
SF-36 PCS, mean \pm SD	30.6 \pm 7.8	27.5 \pm 8.3
SPARCC MRI spine score, mean \pm SD¶	6.4 \pm 10.2	8.3 \pm 16
SPARCC MRI spine score \geq 2¶	25 (49.0)	31 (53.4)

Primary and secondary endpoints
Primary outcome measures

Percentage of Participants Achieving an ASAS40 Response at Week 16

Major Secondary Outcome measures

- Percentage of Participants ASAS20 Response at Week 16
- Change from Baseline in ASDAS at Week 16
- Percentage of Participants Achieving BASDAI50 Response at Week 16
- Change from Baseline in BASDAI at Week 16
- Change from Baseline in BASFI at Week 16

COAST-W - Main study characteristics (2,3)

- Percentage of Participants Achieving ASDAS <2.1 at Week 16
- Change from Baseline in SF-36 (PCS and MCS) Scores at Week 16
- Change from Baseline in ASAS HI) in Week 16

Method of analysis

Efficacy analyses for the blinded treatment dosing period were done on the intention-to-treat population, defined as all patients randomly assigned to treatment. Analyses of the ixekizumab Q4W and ixekizumab Q2W treatment groups were done regardless of the starting dose.

The composite strategy, which was applied to categorical efficacy and health outcome variables, indicated that any intercurrent events—eg., discontinuing treatment or switching to open-label treatment—were to be assigned unfavorable values (ie, non-responder). Thus, patients were considered non-responders at timepoints when they did not meet the clinical response criteria or when they had missing clinical response data.

Patients who discontinued the masked study treatment to which they were originally assigned and switched to open-label ixekizumab Q2W were considered non-responders after switching.

The primary analysis method for categorical outcome variables was logistic regression with treatment, geographical region, and MRI and CRP status at screening included in the model. Because the mixed-effects model of repeated measures (MMRM) is a robust method even when the data are not missing at random, the primary analysis method for most continuous outcomes was the MMRM with treatment, geographical region, MRI and CRP status at screening, baseline value, visit, baseline value or visit interaction, and treatment or visit interaction as fixed factors. The MMRM model for CRP included treatment, geographical region, MRI and CRP status at screening, visit, and treatment or visit interaction as fixed factors.

The assumptions for the MMRM model were assessed via residual plots and no serious violations were found. A graphical multiple testing strategy for primary and major secondary endpoints to control the overall familywise type I error rate was employed at a two-sided α level of 0.05.

Subgroup analyses

Not relevant

COAST-X - Main study characteristics (1)

Trial name

COAST-X

NCT number

NCT02757352

Objective

The main purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of the study drug known as ixekizumab in biologic disease modifying antirheumatic drug (bDMARD) naïve participants with nonradiographic axial spondyloarthritis (nonrad-axSpA).

COAST-X - Main study characteristics (1)

Publications – title, author, journal, year	Ixekizumab for Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (COAST-X): A Randomised, Placebo-Controlled Trial, Deodhar et al, Lancet 2020 (1)
Study type and design	A 52-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis
Follow-up time	52 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Are ambulatory. • Diagnosis of nonradiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and fulfilling the 2009 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria. • Have a history of back pain ≥ 3 months with age at onset < 45 years. • Have active nr-axSpA defined as BASDAI ≥ 4 and total back pain ≥ 4 on a numeric rating scale (NRS) at screening and baseline. • Have objective signs of inflammation by presence of sacroiliitis on MRI and/or presence of elevated C-reactive protein (CRP). • In the past had an inadequate response to at least 2 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for duration of 4 weeks or cannot tolerate NSAIDs. • If taking NSAIDs be on stable dose for at least 2 weeks prior to randomization. • Have a history of prior therapy for axSpA for at least 12 weeks prior to screening. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have radiographic sacroiliitis fulfilling the 1984 modified New York criteria. • Have received any prior, or are currently receiving treatment with biologics, tumor necrosis factor inhibitors or other immunomodulatory agents. • Have received a live vaccine within 12 weeks or have had a vaccination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) within the past year. • Have an ongoing or serious infection within the last 12 weeks or evidence of active tuberculosis. • Have a compromised immune system. • Have any other serious and/or uncontrolled diseases. • Have either a current diagnosis or a recent history of malignant disease. • Have had major surgery within 8 weeks of baseline, or will require surgery during the study. • Are pregnant or breastfeeding. • Have evidence of active anterior uveitis (an acute episode) within the last 42 days prior to baseline randomization.
Intervention	<p>Only the baseline characteristics and results of the DMC protocol specified, and EMA-approved ixekizumab dosing regimen (Q4W) are reported.</p> <p>Experimental: Q2W Ixekizumab (N=102)</p>

COAST-X - Main study characteristics (1)

Participants received a starting dose of 80 or 160 milligram (mg) of ixekizumab given subcutaneously (SC) at week 0 followed by 80 mg ixekizumab given SC every two weeks (Q2W) to week 52 during the double-blind period.

Inadequate responders (IR) as determined by investigators could switch to ixekizumab 80 mg Q2W open label between week 16 and 44.

Experimental: Q4W Ixekizumab (N=96)

Participants received a starting dose of 80 or 160 mg of ixekizumab given SC at week 0 followed by 80 mg ixekizumab given SC every four weeks (Q4W) to week 52 during the double-blind period.

Inadequate responders as determined by investigators could switch to ixekizumab 80 mg Q2W open label week 16 and 44.

Comparator**Placebo (N=105)**

Participants received placebo as 2 SC injections Q2W to week 52 during double-blind period.

Inadequate responders as determined by investigators could switch to ixekizumab 80 mg Q2W open label between week 16 and 44.

COAST-X - Main study characteristics (1)
Baseline characteristics

	Placebo group (n=105)	Ixekizumab Q4W group (n=96)
Age, years	39.9 (12.4)	40.9 (14.5)
Sex		
Male	44 (42%)	50 (52%)
Female	61 (58%)	46 (48%)
Race		
White	76 (73%)	80 (83%)
Asian	17 (16%)	13 (14%)
Other	11 (11%)	3 (3%)
Geographical region		
North and South America	33 (31%)	32 (33%)
Asia	15 (14%)	12 (13%)
Europe	57 (54%)	52 (54%)
Weight (kg)	75.8 (18.4)	79.5 (16.5)
Positive for HLA-B27	77 (74%)	71 (75%)
Age at axSpA onset, years	30.1 (9.8)	30.1 (9.7)
Symptom duration, years	10.1 (8.3)	11.3 (10.7)
Peripheral arthritis*	54 (51%)	48 (50%)
Enthesitis*	50 (48%)	47 (49%)
Dactylitis*	12 (11%)	5 (5%)
Anterior uveitis*	12 (11%)	14 (15%)
Inflammatory bowel disease*	3 (3%)	0
CRP, mg/L	14.3 (24.4)	12.4 (18.0)
Elevated CRP at baseline (>5.0 mg/L)	57 (54%)	55 (57%)
ASDAS score	3.8 (0.9)	3.8 (0.8)
BASDAI score	7.2 (1.5)	7.0 (1.5)
BASFI score	6.7 (2.0)	6.4 (2.1)
MRI sacroiliac joints SPARCC score	6.2 (9.1)	5.3 (8.3)
MRI and hsCRP stratification†‡§		
MRI-positive and hsCRP-positive	38 (36%)	30 (31%)
MRI-positive and hsCRP-negative	40 (38%)	36 (38%)
MRI-negative and hsCRP-positive	26 (25%)	30 (31%)
Concomitant baseline medication		
NSAIDs	96 (91%)	81 (84%)
Baseline ASAS-NSAID score¶	81.7 (37.9)	69.9 (51.7)
Methotrexate	17 (16%)	17 (18%)
Baseline dosage (mg per week)	15.2 (5.6)	17.6 (4.7)
Sulfasalazine	21 (20%)	23 (24%)
Baseline dosage (g per day)	1.6 (0.7)	1.8 (0.6)
Glucocorticoids	14 (13%)	8 (8%)
Baseline dosage (mg per day)	5.4 (2.3)	5.3 (3.4)

Data are n (%) or mean (SD). ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society. ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. axSpA=axial spondyloarthritis. BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. CRP=C-reactive protein. hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein. NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Q2W=every 2 weeks. Q4W=every 4 weeks. SPARCC=Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. *Current or previous history. †Randomisation stratified by country and MRI or hsCRP status at screening (positive MRI and elevated hsCRP, positive MRI and non-elevated hsCRP, and negative MRI and elevated hsCRP). ‡Elevated hsCRP is defined as >5.0 mg/L. §One patient in the placebo group and one patient in the ixekizumab Q2W group did not have screening MRIs meeting ASAS criteria for the presence of sacroiliitis. ¶Mean ASAS-NSAID score of the intention-to-treat population. Percentages were calculated based on the number of patients with non-missing values.

Table 1: Baseline characteristics

COAST-X - Main study characteristics (1)

Primary and secondary endpoints

Primary outcome measures

- ASAS40 Response at Week 16
- ASAS40 Response at Week 52

Major Secondary outcome measures

- Change from Baseline in ASDAS at Week 16
- Change from Baseline in ASDAS) at Week 52
- Number of Participants Without Clinically Meaningful Changes in Background Therapy at Week 52
- Change from Baseline in SF-36 (PCS) at Week 16
- Change from Baseline in SF-36 (PCS) at Week 52
- Percentage of Participants Achieving ASDAS Low Disease Activity at Week 16
- Percentage of Participants Achieving ASDAS Low Disease Activity at Week 52
- Change from Baseline in BASDAI at Week 16
- Change from Baseline in BASDAI at Week 52
- Change from Baseline SPARCC Score at Week 16
- Change from Baseline in ASAS HI at Week 52

Method of analysis

Efficacy analyses for the blinded treatment dosing period were done on the intention-to-treat population, defined as all patients randomly assigned to treatment. Analyses of the ixekizumab Q4W and ixekizumab Q2W treatment groups were done regardless of the starting dose (80 vs. 160 mg).

The composite strategy, which was applied to categorical efficacy and health outcome variables, indicated that any intercurrent events—e.g., discontinuing treatment or switching to open-label treatment—were to be assigned unfavourable values (ie, non-responder). Thus, patients were considered non-responders at timepoints when they did not meet the clinical response criteria or when they had missing clinical response data. Patients who discontinued the masked study treatment to which they were originally assigned and switched to open-label ixekizumab Q2W were considered non-responders after switching.

The primary analysis method for categorical outcome variables was logistic regression with treatment, geographical region, and MRI and CRP status at screening included in the model. Because the mixed-effects model of repeated measures (MMRM) is a robust method even when the data are not missing at random, the primary analysis method for most continuous outcomes was the MMRM with treatment, geographical region, MRI and CRP status at screening, baseline value, visit, baseline value or visit interaction, and treatment or visit interaction as fixed factors.

Subgroup analyses

Not relevant

ABILITY-1 - Main study characteristics (4)

Trial name	ABILITY-1
NCT number	NCT00939003
Objective	To evaluate the efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA).
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Sieper et al., Ann Rheum Dis, 2013 (4).
Study type and design	A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of adalimumab in bDMARD Naive Patients with nr-axSpA, with an open-label extension phase for patients receiving adalimumab for up to an additional 144 weeks.
Follow-up time	16 weeks randomized phase, with open-label extension period for the adalimumab up to 144 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years • Diagnosis of nonradiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and fulfilling the 2009 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria. • Have had active disease, exhibited by a total back pain score of ≥4 on a 0–10 cm visual analogue scale (VAS) (≥40 on a 0–100 mm VAS) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score of ≥4 • Responded inadequately or been intolerant/contraindication to one or more NSAIDs <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with previous or current diagnoses of psoriasis or psoriatic arthritis or a history of inflammatory arthritis of a different aetiology. • Previous exposure to biological agents were not permitted
Intervention	40 mg adalimumab every other week (N = 91)
Comparator	Matching placebo (N = 94) for every other week for 12 weeks during the double-blind period.

ABILITY-1 - Main study characteristics (4)

Baseline characteristics	All	
	Placebo N=94	Adalimumab N= 91
Demographics		
Female, n (%)	54 (57)	47 (52)
White, n (%)	91 (97)	91 (100)
Age (years)	38.4 (10.4)	37.6 (11.3)
Disease characteristics		
Symptom duration (years)	10.1 (8.8)	10.1 (9.0)
Duration since diagnosis (years)	3.0 (3.8)	2.7 (4.2)
Concomitant DMARD use, n (%)	16 (17)	17 (19)
Concomitant NSAID use, n (%)	74 (79)	72 (79)
History of SpA features, n (%)		
Inflammatory back pain	91 (97)	88 (97)
HLA-B27 positive	70 (74)	75 (82)
Good prior response to NSAIDs	70 (74)	64 (70)
Arthritis (past or present)	49 (52)	32 (35)
Elevated CRP†	36 (38)	36 (40)
Heel enthesitis (past or present)	38 (40)	36 (40)
Family history of SpA	23 (25)	28 (31)
Anterior uveitis (past or present)	10 (11)	12 (13)
Dactylitis (past or present)	10 (11)	10 (11)
Inflammatory bowel disease (past or present)	6 (6)	4 (4)
BASDAI (0–10)	6.5 (1.6)	6.4 (1.5)
ASDAS	3.4 (0.8)	3.2 (0.8)
Patient global assessment of disease activity (0–10 cm VAS)	6.8 (1.9)	6.8 (1.8)
Total back pain (0–10 cm VAS)	7.0 (1.7)	6.9 (1.8)
BASFI (0–10 cm VAS)	4.9 (2.3)	4.5 (1.9)
Inflammation/morning stiffness‡ (0–10)	6.7 (2.1)	6.5 (2.0)
CRP¶ (mg/l)	7.6 (10.2)	6.8 (11.8)
Elevated baseline CRP, n (%)	37 (39)	29 (32)
MASES (0–13)	3.9 (3.4)	3.5 (3.6)
BASMI _m (0–10)	2.7 (1.2)	2.7 (1.3)
SF-36 PCS (0–100)	33.1 (8.3)	33.9 (7.7)
HAQ-S (0–3)	1.1 (0.6)	1.0 (0.6)
SPARCC MRI sacroiliac joint score (0–72)	4.7 (9.9)	5.1 (9.5)
SPARCC MRI spinal score (0–108)	4.6 (6.3)	4.1 (5.3)

Primary and secondary endpoints
Primary outcome measures (week 16)

- ASAS40 Response

Major Secondary outcome measures (week 16)

- ASAS20

ABILITY-1 - Main study characteristics (4)

- ASAS partial remission (ASAS PR)
- ASAS5/6
- BASDAI (0–10 cm VAS),
- BASDAI50,
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS),
- ASDAS clinically important improvement (ASDAS CII, decrease from baseline ≥ 1.1)
- ASDAS major improvement (ASDAS MI, decrease from baseline ≥ 2.0)
- ASDAS inactive disease (ASDAS ID, score < 1.3)
- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES, 0–13),
- Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology index (BASMIlin, 0–10)
- 36-Item Short Form V.2 Health Survey (SF-36)
- Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies (HAQ-S)²⁴
- Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) MRI scores for the sacroiliac (SI) joints (0–72) and the spine (0–108)
- Treatment-emergent AEs

Method of analysis

Efficacy variables were analyzed for all randomized patients who received at least one dose of blinded study medication, but excluding seven patients from one site due to investigator noncompliance.

The safety population consisted of all patients who received at least one dose of study medication. A target sample size of 194 patients (97 placebo and 97 adalimumab) was calculated to provide approximately 90% statistical power to detect a 20% difference in ASAS40 response rates between the treatment groups, based on a two-sided χ^2 test with a significance level of 0.05.

For categorical variables, patients with missing data at week 12 were considered to be non-responders using non-responder imputation (NRI). Last observation carried forward imputed values were used for continuous variables. Analysis of covariance (ANCOVA) adjusting for the baseline score was used to compare change from baseline at week 12 between adalimumab and placebo treatment groups.

VAS data were collected on 0–100 mm scales and reported as 0–10 cm data for consistency. To evaluate the impact of baseline demographics and disease conditions on the primary efficacy endpoint, ASAS40 response at week 12 was summarised by subgroups of sex (male, female), race (white, non-white), age (< 40 , ≥ 40 years), weight (< 70 , ≥ 70 kg), symptom duration (< 5 , ≥ 5 years), baseline C-reactive protein (CRP) (normal, elevated), concomitant baseline NSAID use (yes, no) or DMARD use (yes, no), history of inflammatory bowel disease (yes, no) or uveitis (yes, no), baseline HLA-B27 status (positive, negative), past or current MRI evidence of inflammation of the SI joints according to the local radiologist/rheumatologist (positive, negative) and baseline SPARCC SI joint score (< 2 , ≥ 2).

Subgroup analyses

For subgroup analyses, a logistic model was used to assess treatment and subgroup interaction, with a significant interaction defined as $p \leq 0.10$

5. Clinical questions

Complete the following information for each clinical question.

5.1 Clinical Question 1: What is the value of ixekizumab compared to adalimumab in biologic treatment naïve patients with radiographic axial spondyloarthritis (rad-axSpA)

5.1.1 Presentation of relevant studies

COAST-V

COAST-V is a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled and placebo-controlled, trial with a 1-year duration followed by an optional 2-year extension study (open-label). Patient enrolment and data collection occurred at 84 sites in 12 countries. 341 patients were randomly assigned to either the placebo group (N=87), adalimumab group (N=90), ixekizumab Q2W (N=83), or ixekizumab Q4W (N=81). Completion rates for the 16-week blinded treatment dosing period were 86 (99%) of 87 for placebo, 88 (98%) of 90 for adalimumab, 79 (95%) of 83 for ixekizumab Q2W, and 78 (96%) of 81 for ixekizumab Q4W.

The adalimumab treatment group served as an in-study active reference. At week 16, patients entered an ongoing extended treatment period (weeks 16 to 52), during which time patients in the ixekizumab treatment groups remained on their assigned treatment and patients in the placebo or adalimumab groups were randomly reassigned to receive one of the two ixekizumab dosing regimens, while maintaining masking of treatment allocation. All patients continued to receive masked treatment until week 52. For this reason, the primary efficacy and safety analysis is carried out at week 16, before crossover to ixekizumab.

Analyses of the ixekizumab Q4W treatment group (hereafter: IXEQ4W) compared to the comparator adalimumab were done without regard to the week 0 starting dose of 80 mg or 160 mg. This is considered appropriate since there was no interaction between ixekizumab week 0 starting dose and treatment efficacy on any primary or secondary outcome (5). For patients in the ixekizumab Q4W treatment group, the primary outcome of ASAS40 response was achieved in 21 (50%) of 42 patients receiving an 80 mg starting dose and in 18 (46%) of 39 patients receiving the 160 mg starting dose (difference between 160 mg versus 80 mg starting dose -3.8% [95% CI -25.6 to 17.9]; p=0.728) at week 16. Results were also not significant for other secondary outcomes. Only the results of the DMC protocol specified, and EMA-approved ixekizumab dosing regimen (Q4W) are reported below.

Eligible subjects were aged 18 years or older with an established diagnosis of rad-axSpA and fulfilling ASAS criteria (sacroiliitis on radiograph by modified New York criteria and at least one spondyloarthritis feature). Inclusion criteria also required an inadequate response to at least two NSAIDs or a history of intolerance to NSAIDs, a history of back pain for at least 3 months (with an age at onset <45 years), a baseline score of at least 4 on the BASDAI, and a baseline score of at least 4 on the total back pain numeric rating scale at screening and baseline.

With reference to the baseline characteristics of the patients reported in section 4.2, there was no important differences between the treatment groups. The patient and study characteristics are aligned with DMC PICO-criteria, and there is no indirectness.

5.1.2 Results per study

In the following a summary of the results for each outcome relevant for this clinical question is reported. The study results reflect the outcomes defined in the protocol. A table summarizing the results of the outcomes listed in the protocol is provided in section 5.1.3 where clarification of the statistical analysis and references are also provided.

Comparative data is provided at week 16 before crossover, but analysis and description of the treatment outcomes are provided until week 52 were possible and feasible to demonstrate the robustness of responses to IXEQ4W.

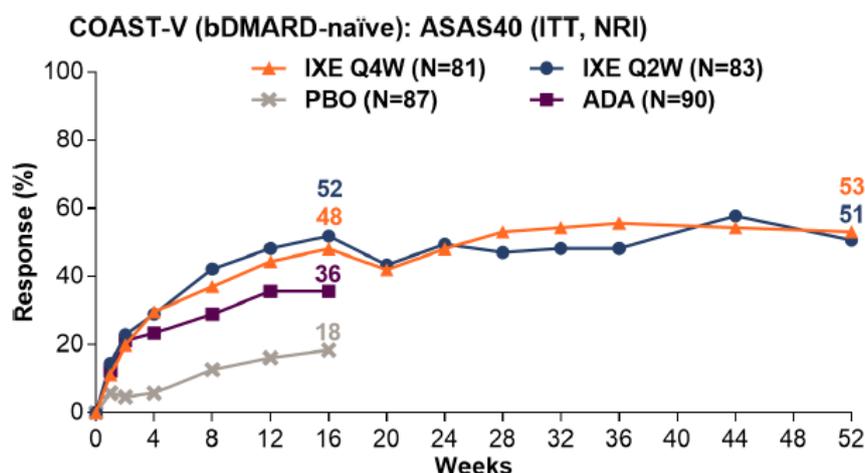
Measures of disease activity

In COAST-V, the ASAS40, BASDAI50, and ASDAS-response rates were defined according to the description in the DMC protocol. The IXEQ4W treatment group had numerically higher response rates for all efficacy measures compared to the adalimumab treatment group, but as previously stated, the study was not designed or powered to test equivalence or non-inferiority of the active treatment groups, the adalimumab active comparator provided a reference for adalimumab vs placebo (5).

ASAS40

At week 16 the proportion of patients achieving an ASAS40 response was 48.1 % (37.3-59.0 %) in the IXEQ4W group compared to 35.6 % (25.7-45.4%) in the adalimumab group resulting in an absolute difference in effect of 12.6 % (-2.1-27.3%) and a relative risk of 1.35 (0.95-1.94, $p = 0.12$) (5). The figure below shows the ASAS40 response rates during the 1-year extended follow up and shows, stable treatment responses from week 16 until week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (3).

Figure 1: ASAS40 treatment responses in COAST-V over 52 weeks. (3)



BASDAI50

At week 16 the proportion of patients achieving a BASDAI50 response was 42.0 % (31.2-52.7) in the IXEQ4W group compared to 32.2 % (22.6 – 41.9 %) in the adalimumab group resulting in an absolute difference in effect of 9.8 % (-4,7 - 24,2 %) and a relative risk of 1.30 (0.88-1.93, $p = 0.224$) (5).

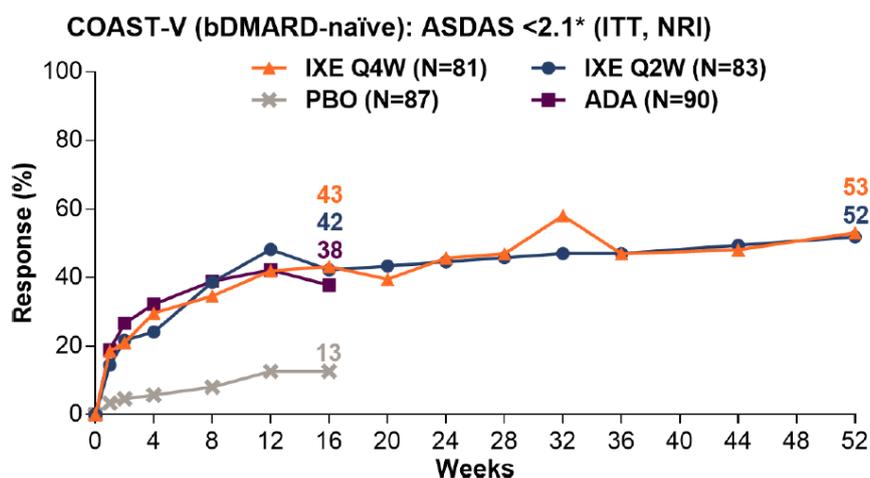
BASDAI50 responses were sustained from week 16 to week 52 with response rates of 49.4 % at week 52 for patients initially treated with IXEQ4W, with no evidence of waning of the treatment effect (3).

ASDAS < 2,1

At week 16 the proportion of patients achieving an ASDAS score < 2,1 response (indicating low disease activity) was 43.2 % (32.4 – 54.0 %) in the IXEQ4W group compared to 37.8 % (27.8 – 47.8 %) in the adalimumab group resulting in an absolute difference in effect of 5.4 % (-9,3 - 20,2 %) and a relative risk of 1.14 (0.79-1.65, $p = 0.44$).

The figure below shows the ASDAS < 2,1 response rates during the 1-year follow up and that stable treatment responses from week 16 until week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (3).

Figure 2: ASDAS <2,1 treatment responses in COAST-V over 52 weeks



Adverse events

Treatment discontinuations due to adverse events

At week 16 the proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events were 0 % in the IXEQ4W group compared to 1.1 % (1 event) in the in the adalimumab group resulting in an absolute difference in effect of 1.1 % (-6.23-3.57 %) and a relative risk of 0.37 (0.02-8.96, $p > 0.99$). Only one discontinuation due to adverse events occurred in the study, and there is no evidence of any difference in discontinuations between treatments. Out of 78 patients only one patient who was initially treated with IXEQ4W and continued in the extended treatment period of the study (week 16-52) discontinued due to an adverse event (3).

Serious infections

At week 16 the proportion of patients who experienced a serious infection were 1.2 % (1 event) in IXEQ4W group compared to 1.1 % (1 event) in the in the adalimumab group resulting in an absolute difference in effect of 0.1 % (-5.14-5.76) and a RR of 1.11 (0.07-17.48, $p > 0.99$)(5). Only one event occurred in each treatment arm in the study, and there was no evidence of any difference in serious adverse events.

Narrative assessment of adverse events

To allow for a narrative assessment of the safety profile, the DMC requested Eli Lilly to supply the DMC with the product summaries (SmPC) of adalimumab and ixekizumab. Since the SmPCs of both products cover multiple indications, calculations of frequency are affected by sample size of studies, and the data in the SmPCs are stemming from multiple data sources including spontaneous reporting, making any direct or indirect comparison between interventions based on SmPCs difficult.

According to the SmPC for adalimumab (Humira), the most reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and sinusitis), injection site reactions (erythema, itching, haemorrhage, pain or swelling), headache and musculoskeletal pain.

Serious adverse reactions have been reported for adalimumab. TNF-antagonists, such as adalimumab affect the immune system and their use may affect the body's defense against infection and cancer. Fatal and life-threatening infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), HBV reactivation and various malignancies (including leukaemia, lymphoma and HSTCL) have also been reported with use of adalimumab.

Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia, aplastic anaemia, central and peripheral demyelinating events and reports of lupus, lupus-related conditions and Stevens-Johnson syndrome. In general, the SmPC of adalimumab holds data from other indications not covered by ixekizumab, and more patient exposure both from clinical trials and post-marketing influencing and reducing the direct comparability.

According to the SmPC of ixekizumab the most frequently reported adverse reactions were injection site reactions (erythema and pain) and upper respiratory tract infections (most frequently nasopharyngitis). In general, the adverse events listed in the SmPC of ixekizumab are also present in the SmPC of adalimumab in similar or higher frequency. Notably neutropenia was reported as very common (very common ($\geq 1/10$) for adalimumab and as uncommon for ixekizumab ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). This difference in frequency was also observed in COAST-V trial, as reported below.

Overall, the most common adverse events including injections site reactions and infections are similar between adalimumab and ixekizumab. However, a range of serious adverse events listed above has been spontaneously reported for adalimumab, which provides an overall favorable safety profile of ixekizumab.

The most direct comparison between adalimumab and ixekizumab, is the week 16 safety reporting from COAST-V, where no meaningful differences was observed, that would affect the choice of treatment (3,5). Adalimumab was however associated with more grade 1 neutropenia and injection site reactions (20% and 8 %, respectively) compared to IXEQ4W (8% and 4 %, respectively) at week 16 (5).

Quality of Life

SF-36 - Physical component score

Mean change from baseline on SF-36 physical component summary at week 16 was 7.7 points for the IXEQ4W treatment group and 6.9 points for the adalimumab group representing a mean difference of 0.8 point (1.3-2.9-point difference, $p = 0.45$).

SF-36 - physical pain subdomain and physical function subdomain

The protocol also requested analysis of physical pain subdomain and physical function subdomain, which is unfortunately not available.

Discontinuation due to lack of efficacy

The discontinuation rate was very low in the COAST-V trial, at week 16 the proportion of patients that had discontinued due to lack of efficacy in the ixekizumab arm was 1.2% (1 event), while it was 0% (0 events) in the adalimumab arm. This resulted in an absolute difference in effect of 1.2 % (-1.17-3.64 %) and a relative risk of 3.33 (0.14-80.6) indicating no difference between ixekizumab and adalimumab.

5.1.3 Comparative analyses

ITT-analysis of all outcomes listed in the DMC protocol are presented in Table 1. The analysis conducted for the primary publication of COAST-V trial compared the active interventions, adalimumab and ixekizumab vs. placebo (5).

The treatment effect estimates for the adalimumab and ixekizumab treatment groups are available in the COAST-V publication to reference against the data provided below, but no comparative analysis is available in the publication (5). Based on the DMC request Eli Lilly therefore conducted the analysis of adalimumab vs. IXEQ4W according to the statistical analysis plan used in the primary publication (5). Methods are listed in the table for each outcome. The analysis has been conducted based on data-on file, and the DMC are free to publish the results.

Table 1: Comparative analysis of ixekizumab (Q4W) vs. adalimumab in COAST-V

Table 1: Results of study - COAST V												
Trial name:		COAST-V										
NCT number:		NCT02696785										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References	
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value			
Proportion of patients with response on ASAS40	IXE	81	48.1 % (37.3–59.0)								The ASAS40 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values. * p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and baseline CRP status as factors. ** p-value is from the Fisher's exact test	Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary publication, but no comparative data (2). RD, RR, OR and corresponding CI's have been published by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia (6)
	ADA	90	35.6 % (25.7–45.4)	12.6 %	-2.1 - 27.3 %		RR: 1.35 OR: 1.63	RR: 0.95–1.94 OR: 0.88 – 3.04	0.122 * 0.120 **			

Table 1: Results of study - COAST V

<i>Proportion of patients with response on BASDAI50</i>	IXE	81	42.0 % (31.2–52.7)	9.8 %	-4.7 - 24.2 %	RR: 1.30 OR: 1.48	RR: 0.88–1.93 OR: 0.79 – 2.79	0.224 *	0.207 **	<p>The BASDAI50 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values.</p> <p>* p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and baseline CRP status as factors.</p> <p>** p-value is from the Fisher's exact test</p>	<p>Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary publication, but no comparative data (2). RD, RR, OR and corresponding CI's have been published by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia (6)</p>
	ADA	90	32.2 % (22.6–41.9)								
<i>Proportion of patients with ASDAS-score < 2,1</i>	IXE	81	43.2 % (32.4–54.0%)	5.4 %	-9.3 - 20.2 %	RR: 1.14 OR: 1.28	RR: 0.79–1.65 OR: 0.69 – 2.37	0.439 *	0.533 **	<p>The ASDAS<2.1 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values.</p> <p>* p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and baseline CRP status as factors.</p> <p>** p-value is from the Fisher's exact test</p>	<p>Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary publication, but no comparative data (2)</p>
	ADA	90	37.8 % (27.8–47.8%)								

Table 1: Results of study - COAST V

<i>Proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events</i>	IXE	81	0 %	-1.1 %	-6.23 – 3.57 %	RR: 0.37	0.02–8.96	>0.999	p-value is from the Fisher's exact test 0.5 events added to cells (due to 0 events in the ixekizumab arm).	Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary publication, but no comparative data (2)	
	ADA	90	1.1 %								
<i>Proportion of patients with serious infections</i>	IXE	81	1.2 %	0.1 %	-5.14 – 5.76 %	RR: 1.11	0.07–14.48	>0.999	p-value is from the Fisher's exact test. 95 % CI from asymptotic method	Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary publication, but no comparative data (2)	
	ADA	90	1.1 %								
<i>Mean change from baseline on Short Form-36 (SF-36), physical functioning subdomain</i>	Data not available										
<i>Mean change from baseline on SF-36, physical pain subdomain</i>	Data not available										
<i>Mean change from baseline on SF-36, physical component summary</i>	IXE	78	LSM: 7.6952 SE: 0.7768	LSM Diff: 0.7946 (-1.2928 – 2.8820)	0.454	NA	NA	NA	NA	LSM = least squares mean SE = standard error The MMRM model includes treatment, geographic region,	Calculated based on data on file, but individual treatment group estimate available in primary

Table 1: Results of study - COAST V

	ADA	88	LSM: 6.9005 SE: 0.7310					baseline CRP status, baseline value, visit, baseline value-by-visit and treatment-by-visit interaction as fixed factors, with variance-covariance structure set to unstructured.	publication, but no comparative data (2)
<i>Proportion of patients with treatment discontinuations due to lack of effect</i>	IXE	81	1.2 %	1.2%	-1.17-3.64 %	RR: 3.33	0.14-80.60	Calculated using the numbers from the trial flow chart.	
	ADA	90	0.0%						

5.2 Clinical Question 2: What is the value of ixekizumab compared to adalimumab for adult patients with non-radiographic axial spondyloarthritis?

5.2.1 Presentation of relevant studies

No trials have been conducted with direct treatment comparisons between ixekizumab and adalimumab in adult patient with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). One trial (COAST-X) with ixekizumab vs. placebo and one trial (ABILITY-1) for adalimumab vs. placebo was identified in the target population in the SLR. Below the studies are presented, and the results for the protocol specified endpoints for the active interventions vs. placebo are presented. No efficacy data is available for the comparator (adalimumab) in clinical question 2 beyond week 12. Therefore, only week 16 data from COAST-X will be reported below vs. placebo and compared by adjusted indirect comparison (Bucher method) to adalimumab reported in ABILITY-1 at week 12. This is deemed feasible and justified due to the short timespan discrepancy between timepoints analyzed and evidence of stable treatment responses between week 12-16 for ixekizumab (1,4). Further considerations for the indirect treatment comparison is provided in section 5.2.3.

COAST-X

COAST-X was a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 trial, followed by an optional open-label 2-year extension trial (COAST-Y). Patients were randomly assigned (1:1:1) to receive subcutaneous 80 mg ixekizumab every 4 weeks (Q4W, N = 96) or every 2 weeks (Q2W, N = 102), or placebo (N = 105). The starting dose of ixekizumab was either 80 mg or 160 mg at week 0. Changing background medications or switching to open-label ixekizumab Q2W, or both, was allowed after week 16 at investigator discretion. Patients were allocated to treatment by a computer-generated random sequence, with stratification by country and MRI and CRP status at screening (MRI-positive and CRP-positive, MRI-positive and CRP-negative, or MRI-negative and CRP-positive).

At week 52, 34 (32%) of 105 patients in the placebo group had completed the full 52-week period on their originally assigned study medication, versus 52 (54%) of 96 in the ixekizumab Q4W group and 52 (51%) of 102 in the ixekizumab Q2W group. Patients who changed background medication or switched to open-label ixekizumab, were imputed as non-responders in further analysis. Patients who had switched to open-label treatment continued to be followed up during the study.

Eligible participants in COAST-X were adults (aged ≥ 18 years) with active axial spondyloarthritis without definite radiographic sacroiliitis (nr-axSpA), objective signs of inflammation (via MRI or C-reactive protein), and an inadequate response or intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Exclusion criteria included previous treatment with bDMARDs. Patients could continue background medications, including NSAIDs, csDMARDs, glucocorticoids, and analgesics. Stable doses of background medications were required during the first 16 weeks of the study.

Analyses of IXEQ4W compared to placebo were done without regard to the week 0 starting dose of 80 mg or 160 mg. This is considered appropriate since there was no interaction between ixekizumab starting dose and treatment efficacy on primary or secondary outcomes (1).

With reference to the baseline characteristics of the patients reported in the study characteristics table above in section 4.2, there was no important differences between the adalimumab group and the ixekizumab treatment groups with only minor difference in baseline MRI sacroiliac joints SPARCC score (Spondyloarthritis Research Consortium of

Canada scoring system), which was slightly lower in the IXEQ4W group than in the other two groups. The patient and study characteristics are aligned with the DMC PICO-criteria, and there is no indirectness.

ABILITY-1

ABILITY-1 (NCT00939003) is a phase-III randomized placebo-controlled double-blind trial conducted at 37 centres in Europe, Canada, and the USA. Eligible patients were randomized 1:1 to receive subcutaneous injections of adalimumab (N = 91, 40 mg every other week) or matching placebo (N = 94) for 12 weeks during the double-blind period. Safety were assessed at weeks 2, 4, 8 and 12. Patients who completed the double-blind period were eligible to receive open-label adalimumab for up to an additional 144 weeks.

Eligible patients in ABILITY-1 were adult patients fulfilled ASAS criteria for axial spondyloarthritis, had a BASDAI score of ≥ 4 , total back pain score of ≥ 4 (10 cm visual analogue scale) and inadequate response, intolerance or contraindication to NSAIDs. Patients fulfilling modified New York criteria for ankylosing spondylitis were excluded.

Patients could enter the study on concomitant NSAIDs, prednisone (≤ 10 mg per day), methotrexate (MTX, ≤ 25 mg per week), sulfasalazine (SSZ, ≤ 3 g per day) and/or hydroxychloroquine (≤ 400 mg per day) or azathioprine (≤ 150 mg per day, but not concomitant with any other DMARD) if the doses met pre-specified stability requirements prior to randomization and remained stable during the first 24 weeks.

With reference to the baseline characteristics provided in section 4.2, the study-arms in ABILITY-1 were well balanced. A table comparing key baseline characteristics for patients between COAST-X and ABILITY-1 trial is provided in section 5.2.3.

5.2.2 Results per study

Tables presenting the results for COAST-X comparing IXEQ4W to placebo and results for ABILITY-1 comparing adalimumab to placebo is presented below. Although follow-up data is available until week 52 in COAST-X, emphasis is on week 16 data, as this is the datapoint, which will be used for the indirect treatment comparison (ITC) between IXEQ4W and adalimumab.

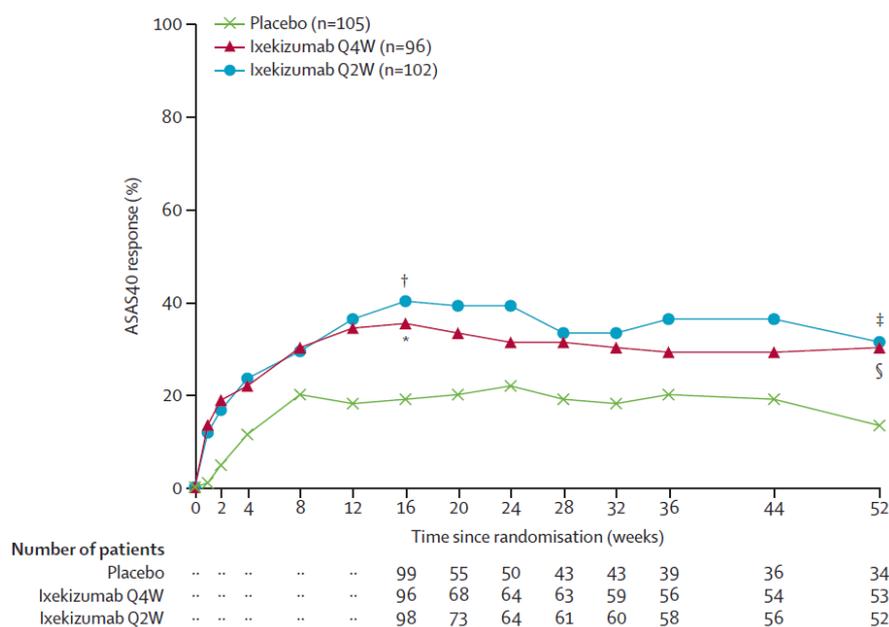
COAST-X (ixekizumab vs. placebo)

Measures of disease activity

In COAST-X, the ASAS40, BASDAI50, and ASDAS-response rates were defined according to the description in the DMC protocol. The IXEQ4W treatment group had clinical meaningful and statistical significant higher responses for all efficacy measures compared to the placebo treatment group (1).

ASAS40

At week 16 the proportion of patients achieving an ASAS40 response was 35.4 % (25.8-45.0 %) in the IXEQ4W group compared to 19.0 % (11.5-26.6%) in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 16.4 % (4.2-28.5%) with an odds ratio of 2.36 (1.23-4.51, $p < 0.01$) (1). The figure below shows the ASAS40 response rates during the 52-week placebo controlled phase, showing stable treatment responses until end of week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (1).



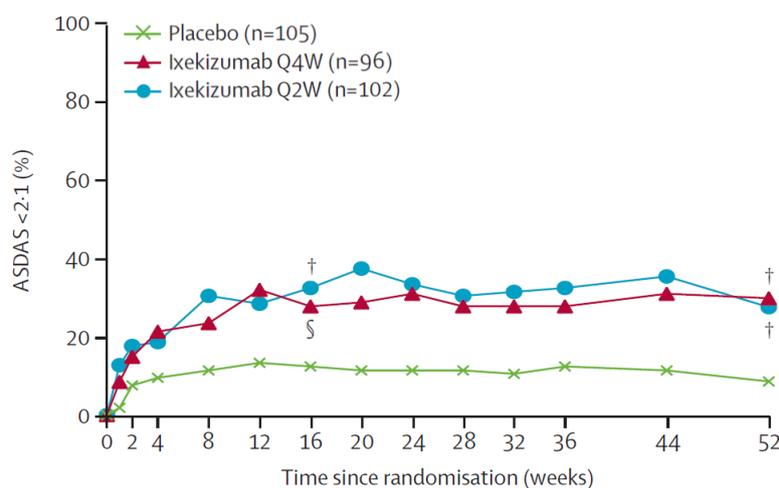
BASDAI50

At week 16 the proportion of patients achieving a BASDAI50 response was 31.3 % (22.0-40.5%) in the ixekizumab group compared to 14.3 % (7.6 – 21.0 %) in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 17.0 % (5.5 – 28.4 %) and an odds ratio of 2.72 (1.35-5.47, $p = 0.005$) (data on file used from clinical trial report for COAST-X, as only mean change in BASDAI was reported in the publication).

ASDAS < 2,1

At week 16 the proportion of patients achieving an ASDAS score < 2,1 response (indicating low disease activity) was 27.7 % (18.6 – 36.7 %) in the ixekizumab group compared to 12.4 % (6.1 – 18.7 %) in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 15.3 % (4.3 – 26.3 %) and an odds ratio of 2.73 (1.30-5.76, p = 0.008).

The figure below shows the ASDAS < 2,1 response rates during the 52-week placebo controlled phase, showing stable treatment responses until end of week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (1).



Adverse events

Treatment discontinuations due to adverse events

At week 16 the proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events were 0 % in the IXEQ4W group compared to 1.9 % (2 event) in the in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 1.9 %. As no events occurred in the intervention arm, no further calculations are provided. Between week 16-52 one patient in the IXEQ4W discontinued due to an adverse event. There was no evidence of any difference in discontinuations between treatments (1).

Serious infections

At week 16 no patients experienced a serious infection in either the IXEQ4W group or the placebo group. Only one event occurred between week 16 and 52 in the IXEQ4W group. The trial did not provide any evidence of a difference in serious adverse events or infections (1).

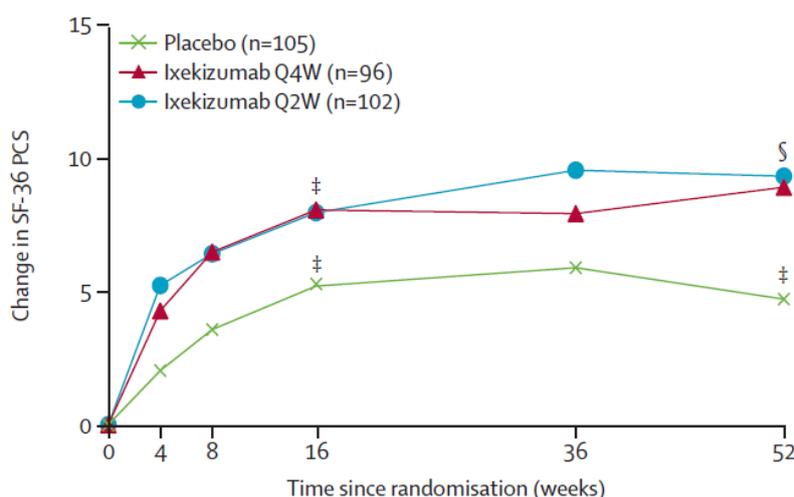
Narrative assessment of adverse events

In COAST-X, IXEQ4W and Q2W had an acceptable safety profile compared with placebo, with only 1% of patients reporting serious adverse events. Treatment emergent adverse events (TEAEs) were reported in 66 % in the IXEQ4W group versus 57 % in the placebo group, with the only difference between IXEQ4W group or the placebo group being slightly more non-serious infections in the IXEQ4W group with 40 % versus 29 % for placebo (1).

Quality of Life

SF-36 - Physical component score

Mean change from baseline on SF-36 physical component summary at week 16 was 8.06 points (0.81 SE) for the ixekizumab treatment group and 5.21 (0.80 SE) points for the placebo group representing a mean difference of 2.85 point (0.61-5.09-point difference, $p < 0.05$) (1). Improvements were sustained until end of week 52, as shown in the figure below (1).



SF-36 - physical pain subdomain and physical function subdomain

The protocol also requested analysis of physical pain subdomain and physical function subdomain, which is unfortunately not available.

Discontinuation due to lack of efficacy

No patients discontinued treatment in either trial arm during the 16 week study period and no calculation is possible.

ABILITY-1 (adalimumab vs. placebo)

Due to investigator non-compliance identified at a single site, seven patients (three placebo, four adalimumab) were excluded from all efficacy analyses but were included in safety analyses. Therefore, patient count differs between safety reporting and efficacy. Limited reporting of efficacy estimates was available in the ABILITY-1 publication. Based on the patient count and events reported in the publication standard methodology was applied to calculate the p-values and 95 % CI, please see Table 3 for details.

Measures of disease activity

In ABILITY-1, the ASAS40, BASDAI50 responder rates were defined according to the description in the DMC protocol. The adalimumab treatment group had clinically meaningful and statistically significant higher responses for all efficacy measures compared to the placebo treatment group (4).

ASAS40

At week 12 the proportion of patients achieving an ASAS40 response was 36 % (26.39-46.14 %) in the adalimumab group compared to 15 % (7.70-22.10%) in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 21 % (9-34%) and a relative risk of 2.43 (1.40-4.24, $p < 0.001$) (4).

BASDAI50

At week 12 the proportion of patients achieving a BASDAI50 response was 35 % (25.35-44.98) in the adalimumab group compared to 15 % (7.70 – 22.09 %) in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 20 % (8 – 32 %) and a relative risk of 2.36 (1.35-4.13, $p < 0.001$) (4).

ASDAS <2,1

The protocol also requested analysis of ASDAS < 2,1 responder rates, which is unfortunately not available.

Adverse events

Treatment discontinuations due to adverse events

At week 12 the proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events were 2.1 % (2 events) in the adalimumab group compared to 1.0 % (1 event) in the in the placebo group resulting in an absolute difference in effect of 1.1 %. There was no evidence of any meaningful difference in discontinuations between treatments (4) .

Serious infections

At week 12 no patients experienced a serious infection in either the adalimumab group or the placebo group (4).

Narrative assessment of adverse events

Overall, adalimumab had an acceptable safety profile compared with placebo in ABILITY-1. During the double-blind period, similar proportions of patients in the two treatment groups experienced any AE or an infectious AE, 58.8 % and 28.9 % for placebo and 57.9 % and 29.5 % for adalimumab, respectively. The most common events were nausea (8.2%), diarrhoea (7.2%) and upper respiratory tract infection (4.1%) among patients in the placebo group and nasopharyngitis (11.6%), nausea (7.4%) and headache (6.3%) in the adalimumab group. There were few serious AEs. A patient in the placebo group had a serious AE with symptoms of nausea, vomiting, chills, fever and dizziness. Three serious AEs were reported in the adalimumab group: breast dysplasia, induced abortion and acute hepatitis. AEs reported are summarized in the table below.

	Placebo (N=97) n (%)	Adalimumab (N=95) n (%)
Any AE	57 (58.8)	55 (57.9)
Serious AE	1 (1.0)	3 (3.2)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.0)	2 (2.1)
Infectious AE	28 (28.9)	28 (29.5)
Serious infection	0	0
Malignancy	0	0
Hepatic-related AE	4 (4.1)	4 (4.2)

Quality of Life

SF-36 - Physical component score

Mean change from baseline on SF-36 physical component summary at week 12 was a 5.5 points improvement for the adalimumab treatment group and 2.0 points for the placebo group representing a mean difference of 3.5 point (no SD or confidence interval reported, $p = 0.001$) (4).

SF-36 - physical pain subdomain and physical function subdomain

The protocol also requested analysis of physical pain subdomain and physical function subdomain, which is unfortunately not available.

Discontinuation due to lack of efficacy

The protocol also requested analysis of discontinuation due to lack of efficacy, which is unfortunately not available for ABILITY-1.

Table 2: Results of COAST-X – Ixekizumab vs. Placebo

Table 2: Results of COAST-X											
Trial name:		COAST-X									
NCT number:		NCT02757352,									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Proportion of patients with response on ASAS40	IXEQ4W	96	35.4 % (25.8%–45.0%)	16.4 %	4.2-28.5 %	P value	RR: 1.86 OR: 2.36	RR: 1.15-3 OR: 1.23–4.51	0.009* 0.011*	The ASAS40 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values. * p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and screening MRI/CRP status as factors. ** p-value is from the Fisher's exact test	COAST-X publication (1), RR not reported in the publication but provided for the DMC assessment
	Placebo	105	19.0 % (11.5%–26.6%)								

Table 2: Results of COAST-X

<i>Proportion of patients with response on BASDAI50</i>	IXEQ4W	96	31.3 % (22.0–40.5%)	<hr style="width: 100%;"/>	17.0 %	5.5-28.4 %	RR: 2.19 OR: 2.72	RR: 1.26-3.81 OR: 1.35–5.47	0.005* 0.006*	The BASDAI50 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values. * p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and screening MRI/CRP status as factors. ** p-value is from the Fisher's exact test	Clinical trial report for COAST-X (data on file)
	Placebo	105	14.3 % (7.6–21.0%)								
<i>Proportion of patients with ASDAS-score < 2,1</i>	IXEQ4W	94	27.7 % (18.6–36.7%)	<hr style="width: 100%;"/>	15.3 %	4.3-26.3 %	RR: 2.23 OR: 2.73	RR: 1.22-4.09 OR: 1.30–5.76	0.008* 0.008*	The ASDAS<2.1 response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values. * p-value is from the logistic regression analysis with treatment, geographic region, and screening MRI/CRP status as factors. ** p-value is from the Fisher's exact test	COAST-X publication (1)
	Placebo	105	12.4 % (6.1–18.7%)								
	IXEQ4W	96	0 %		-1.9%	-4.56-0.72	0.22	0.01-4.45	0.498		

Table 2: Results of COAST-X

<i>Mean change from baseline on SF-36, physical pain subdomain</i>										
Not available										
<i>Mean change from baseline on SF-36, physical component summary</i>										
	Ixekizu mab	96	LSM: 8.06 SE: 0.81							
	Placebo	105	LSM: 5.21 SE: 0.80	2.85 (0.61 – 5.09)	0.013	NA	NA	NA	NA	
The MMRM model includes treatment, geographic region, screening MRI/CRP status, baseline value, visit, baseline value-by-visit, treatment-by-visit interaction as fixed factors, with variance-covariance structure set to unstructured-										
COAST-X publication (1), week 16.										
<i>Proportion of patients with treatment discontinuations</i>										
Not available										

Table 3: Results of ABILITY-1 – Adalimumab vs. Placebo

* Only limited reporting was available in ABILITY-1 (4), which reported only absolute effect point estimates, as well as patient count and events/respond rates. Based on patient count and events/response rates Eli Lilly calculated 95 % CI and p-values. 95 % CI was calculated using asymptotic method. P-value calculated from a Chi2-test.

Table 3: Results of study ABILITY-1 – Adalimumab vs. placebo											
Trial name:		ABILITY-1									
NCT number:		NCT00939003									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Proportion of patients with response on ASAS40	ADA	91	36 % (26.39–46.14)	21 %	9 - 34 %	<0.001	RR: 2.43	1.4–4.24	<0.001	The response rates are based on observed events, with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values.	ABILITY-1 at week 12 (4)*
	PBO	94	15 % (7.70–21.00)								
Proportion of patients with	ADA	91	35 % (25.35-44.98)	20 %	8-32 %	<0.001	RR: 2.36	1.35-4.13	<0.001	The response rates are based on observed events,	ABILITY-1 at week 12 (4)*

Table 3: Results of study ABILITY-1 – Adalimumab vs. placebo

response on BASDAI50	PBO	94	15 % (7.70 – 22.09)						with Non-Responder Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
Proportion of patients with ASDAS-score < 2,1	Not available								
Proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events	ADA	95	2.1 % (NR)	1.1 %	-2.44-4.59%	RR: 2.04	0.19-22.15		ABILITY-1 at week 12 (4)*
	PBO	97	1.0 % (NR)						
Proportion of patients with serious infections	ADA	95	0 % (NA)						ABILITY-1 at week 12 (4). No serious infections were reported.
	PBO	97	0 % (NA)						
Mean change from baseline on Short Form-36 (SF-36), physical functioning subdomain	Not reported								

Table 3: Results of study ABILITY-1 – Adalimumab vs. placebo

Mean change from baseline on SF-36, physical pain subdomain	Not reported										
Mean change from baseline on SF-36, physical component summary	ADA	5.5	NR		NR	NR	0.001	NA	NA	NA	ABILITY-1 at week 12. SD/SEM has not been reported for this endpoint, therefore this endpoint is not included in the comparison vs. Ixekizumab.
	PBO	2.0	NR								
Proportion of patients with treatment discontinuations	Not reported										

ADA = adalimumab, PBO = placebo

5.2.3 Comparative analyses

No head-to-head comparisons of the efficacy and safety of IXEQ4W, compared with adalimumab 40 mg (Q2W) were identified by the SLR. Following a feasibility assessment on the comparability of studies for ixekizumab and adalimumab, an indirect treatment comparison using Bucher's method (ITC) was conducted on the available outcomes of interest to synthesize the evidence identified.

All studies included in the ITC were parallel-arm, placebo-controlled phase III RCTs (COAST-X and ABILITY-1). Indirect treatment comparisons are a possible option to assess the comparative efficacy and safety of interventions of interest, which are not compared through head-to-head studies. The feasibility assessment included two important steps:

1. An evaluation to assess whether there was data from a comparable outcome for at least one study for ixekizumab and adalimumab.
2. An assessment of the similarity assumption of the studies and potential issues of heterogeneity in treatment modifier variables identified.

Based on the findings from the SLR, data was available for the DMC requested outcomes are presented in Table 4.

Table 4: Outcome map for the indirect treatment comparison between ixekizumab and adalimumab

Outcome	ITC for Ixekizumab vs. adalimumab	Reason/comment
ASAS40	X	-
BASDAI50	X	-
ASDAS-score < 2,1	-	Outcome not available in for adalimumab in ABILITY-1
Discontinuation of treatment due to adverse events	X	For COAST-X, +0.5 was added to test and control cells, as 0 events occurred in the Ixekizumab Q4W treatment arm.
Serious infections	X	No serious events occurred in the studies
SF-36, physical functioning subdomain	-	Not reported for any of the studies
SF-36, physical pain subdomain	-	Not reported for any of the studies
SF-36, physical component summary	-	Reported for both studies, but no SD available for adalimumab in ABILITY-1 trial, therefore no statistical analysis can be completed
Discontinuations due to lack of effect	-	Not reported for ABILITY-1

ITC can only be conducted if the similarity assumption holds, i.e., the studies must be similar enough to allow the treatment effects to be pooled. Note that ITC results may still hold when study characteristics differ if they are not treatment effect modifiers.

We qualitatively assessed the comparability with respect to baseline characteristics between the two studies (ABILITY-1 and COAST-X) included in the ITC.

Full details on the baseline characteristics of the included ixekizumab and adalimumab studies are provided in the study characteristics tables section 4.2. The study design (inclusion and exclusion criteria) and patient characteristics was deemed comparable, however reporting of all ITT-analysis was reported at week 16 in COAST-W and week 12 for ABILITY-1. The synthesis by ITC was however deemed feasible and justified due to the stable treatment responses between week 12-16 for ixekizumab. Comparison of key baseline characteristics are provided in table below. The baseline characteristics was very similar, although there was evidence of more active disease in COAST-X compared to ABILITY-1 evidenced by higher CRP-values, and slightly higher baseline disease activity (ASDAS and BASDAI scores). This would however only be in favor of the comparator and lead to conservative estimates in the ITC, and overall, the differences were considered minor, therefore justifying an unadjusted indirect treatment comparison using Bucher's method.

Table 5: Comparison of key baseline characteristics considered for feasibility of ITC

Characteristics	ABILITY-1		COAST-X	
	Placebo, N = 94	Adalimumab, N = 91	Placebo, N = 104	Ixekizumab (Q4W), N = 96
Age, years (SD)	38.4 (10.4)	37.6 (11.3)	39.9 (12.4)	40.9 (14.5)
Symptom duration, years (SD)	10.1 (8.8)	10.1 (9.0)	10.1 (8.3)	11.3 (10.7)
Baseline-CRP, mg/L (SD)	7.6 (10.2)	6.8 (11.8)	14.3 (24.4)	12.4 (18.0)
HLA-B27, n (%)	70 (74)	75 (82)	77 (74)	71 (75)
Concomitant NSAID, n (%)	74 (79)	72 (79)	96 (91)	81 (84)
ASDAS-score, mean (SD)	3.4 (0.8)	3.2 (0.8)	3.8 (0.9)	3.8 (0.8)
BASDAI-score, mean (SD)	6.5 (1.6)	6.4 (1.5)	7.2 (1.5)	7.0 (1.5)

Methodology:

The ITC is a statistical method used to pool results across a number of trials with comparable patient populations linked by common comparators. The technique assumes that, on a suitable scale, one can add and subtract the within-study estimates of relative treatment effects. For example, direct data comparing treatment A with C and B with C can be used to indirectly compare A and B. This is under the assumption that the following relationship between the estimated treatment effects holds: $(A-B) = (A-C) - (B-C)$.

The underlying methodology for the ITC is the Bucher et al. 1997 [19] method, which is a frequentist approach to evidence synthesis. For this analysis continuous outcomes were assessed in terms of mean difference. Binary outcomes were assessed in terms of relative risk (RR) and risk difference (RD). Significance of treatment effect for the frequentist method was determined by the two-sided 95%CI and tests with two-sided p-values less than 0.05 are referred to as being statistically significant.

For the comparative analysis of adalimumab vs. IXEQ4W, results of each protocol specified outcome of the Bucher's indirect treatment comparison is given below and summarized in Table 9.

Measures of disease activity

In COAST-X and ABILITY-1, the ASAS40, BASDAI50, and were defined according to the description in the DMC protocol. The ixekizumab treatment group had numerically higher response rates for all efficacy measures compared to the adalimumab treatment group, but the statistically significant differences were seen for any treatment outcomes.

ASAS40

Table 6 show the individual study results and the indirect comparison for the percentage of patients achieving an ASAS40 response in terms of relative risk and absolute risk differences, each presented with corresponding 95% CI and p-value.

The ITC analysis comparing adalimumab vs. ixekizumab results in a RR of 0.76 (95% CI: 0.37, 1.59; p=0.47).

The individual study results show a significant difference between adalimumab and placebo as well as ixekizumab and placebo, as shown in the table below. However, the absolute risk difference is not statistically significant.

Table 6: ASAS40 responses in the ABILITY-1 trial and COAST-X trial vs. placebo. And ITC for adalimumab vs. IXEQ4W *OR was reported for relative efficacy in COAST-X.

Trial	Adalimumab 40 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Absolute risk difference, % (95% CI)	Risk ratio/OR (95% CI)
ABILITY-1 (week 12)	33/91 (36)	14/94 (15)	21 (9-34)	RR:2.43 (1.4–4.24)
Trial	Ixekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)		
COAST-X (week 16)	34/96 (35.4)	20/105 (19)	16.4 (4.2-28.5)	RR: 1.86 (1.15-3.0) OR: 2.36 (1.23, 4.51)
Indirect Comparison			-9% (-23-21)	RR: 0.76 (0.37, 1.59) P=0.47

BASDAI-50

Table 7 show the individual study results and the indirect comparison for the percentage of patients achieving an BASDAI50 response rate in terms of relative risk and absolute risk differences, each presented with corresponding 95% CI and p-value.

The ITC analysis comparing ixekizumab vs. adalimumab results in a RR 0.93 (95% CI; 0.42, 2.03), p=0.849.

The individual study results show a significant difference between adalimumab and placebo as well as ixekizumab and placebo, as shown in the table below.

Table 7: BASDAI50 responses in the ABILITY-1 trial and COAST-W trial vs. placebo. And ITC for adalimumab vs. IXEQ4W. *OR was reported for relative efficacy in COAST-X.

Trial	Adalimumab 40 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Absolute risk difference, % (95% CI)	RR/OR (95% CI)
ABILITY-1 (week 12)	32/91 (35)	14/94 (15)	20 % (8-32)	RR: 2.36 (1.35-4.13)
Trial	Ixekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)		
COAST-X (week 16)	30/96 (31.3)	15/105 (14.3)	17.0 % (5.5-28.4 %)	RR: 2.19 (1.26-3.81) OR: 2.72 (1.35, 5.47)
Indirect Comparison			-2% (-20-36)	RR 0.93 (0.42, 2.03) p=0.849

Adverse events

Treatment discontinuations due to adverse events

No adverse events were reported in COAST-X for either treatment arm at week 16. 2 events were reported in the adalimumab treatment group in ABILITY-1 and 1 event in the placebo group. To perform the indirect treatment comparison for COAST-X, +0.5 was added to test and control cells, as 0 events occurred in the IXEQ4W treatment arm. The ITC analysis comparing ixekizumab vs. adalimumab results in a RR 0.11 (95% CI; 0, 4.99), p=0.253. The analysis is not considered robust due to the low event count. Considering the data narratively no meaningful differences was noted between treatments, however there was a numerical higher proportion of patient experiencing discontinuations due to adverse events for adalimumab.

Serious infections

No serious events occurred in COAST-X or ABILITY-1 at week 16 and week 12, respectively, and thus no meaningful differences was noted between treatments.

Narrative assessment of adverse events

To allow for a narrative assessment of the safety profile, the DMC requested Eli Lilly to supply the DMC with the product summaries (SmPC) of adalimumab and ixekizumab. Since the SmPCs of both products cover multiple indications, calculations of frequency are affected by sample size of studies, and the data in the SmPCs is derived from multiple data sources including spontaneous reporting, it is very difficult to make any direct comparison between interventions based of SmPCs.

For a narrative assessment based on the SmPCs for ixekizumab and adalimumab please refer to clinical question 1 section 5.1.2, as there are no expected differences between nr-axSpA and rad-axSpA patients. In summary, the most common adverse events including injections site reactions and infections are similar between adalimumab and ixekizumab. However, a range of serious adverse events are listed in the SmPC for adalimumab, which provides an overall favorable safety profile of ixekizumab.

The most direct comparison, is the comparative data from week 16 reporting from COAST-V (in rad-axSpA), were no meaningful differences were observed, that would affect the choice of treatment (3,5). Below data from ABILITY-1 and COAST-X is summarized. However, it should be noted, that COAST-X had a follow-up time of 52-weeks compared to 12 weeks for ABILITY-1 heavily influencing the comparability. Limited breakdown of the safety data was provided for ABILITY-1 publication, and the analysis is therefore restricted to these adverse events. Slightly more adverse events and infections were noted in COAST-X for IXEQ4W compared to adalimumab in ABILITY-1. However, no meaningful differences were noted, when considering the longer follow-up period of 52 weeks in COAST-X compared to the 12 weeks of ABILITY-1. Furthermore, considering the direct comparative analysis of the safety profile in COAST-V section 5.1.2, no difference was noted for proportion of patients experiencing infections.

Table 8: Comparative table of adverse event reported in ABILITY-1 and COAST-X

Adverse event	ABILITY-1 (12 week)		COAST-X (52 week)	
	Placebo, N = 97 n (%)	Adalimumab, N = 95 n (%)	Placebo, N = 104 n (%)	Ixekizumab (Q4W), N = 96 n (%)
Any AE	57 (58.8)	55 (57.9)	60 (57)	63 (66)
Serious AE	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (1)	2 (2)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2)	1 (1)
Infections	28 (28.9)	28 (29.5)	30 (29)	38 (40)
Serious infection	0	0	0	1 (1)

Quality of Life

SF-36 - Physical component score

Both adalimumab and IXEQ4W were superior to placebo and provided significant improvements in SF-36 PCS. However, SD/SEM has not been reported for this endpoint in ABILITY-1, therefore this endpoint is not included in the comparison vs. Ixekizumab.

SF-36 - physical pain subdomain and physical function subdomain

The protocol also requested analysis of physical pain subdomain and physical function subdomain, which is unfortunately not available in either study.

Discontinuation due to lack of efficacy

The protocol also requested analysis of discontinuation due to lack of efficacy, which is unfortunately not available in either study.

Conclusion

The indirect treatment comparison demonstrated no significant differences for efficacy between adalimumab and IXEQ4W by ASAS40 or BASDAI50. For safety outcomes no significant differences was observed for treatment discontinuations due to adverse events or serious infections. Consequently, no difference was demonstrated between adalimumab and ixekizumab in terms of efficacy or safety.

Table 9: Clinical question 2. Indirect Bucher analysis - Ixekizumab vs. Adalimumab

Table 9: Ixekizumab vs. Adalimumab – indirect treatment comparison								
Results per outcome:	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
Proportion of patients with response on ASAS40	COAST-X ABILITY-1	-9%	-23 – 21	0.57	RR: 0.76	0.37–1.59	0.47	Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence.
Proportion of patients with response on BASDAI50	COAST-X ABILITY-1	-2%	-20 – 36	0.698	RR: 0.93	0.42–2.03	0.849	Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence.
Proportion of patients with ASDAS-score < 2,1	Not available							
Proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events	COAST-X ABILITY-1	-0.03	-0.08 – 0.02	0.22	RR: 0.11	0–4.99	0.253	Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence. For COAST-X, +0.5 was added to test and control cells, as 0 events occurred in the Ixekizumab Q4W treatment arm.
Proportion of patients with	COAST-X	NA	NA	NA	RR: NA	NA–NA	NA	No serious infections occurred in the COAST-X and the ABILITY-1 trial.

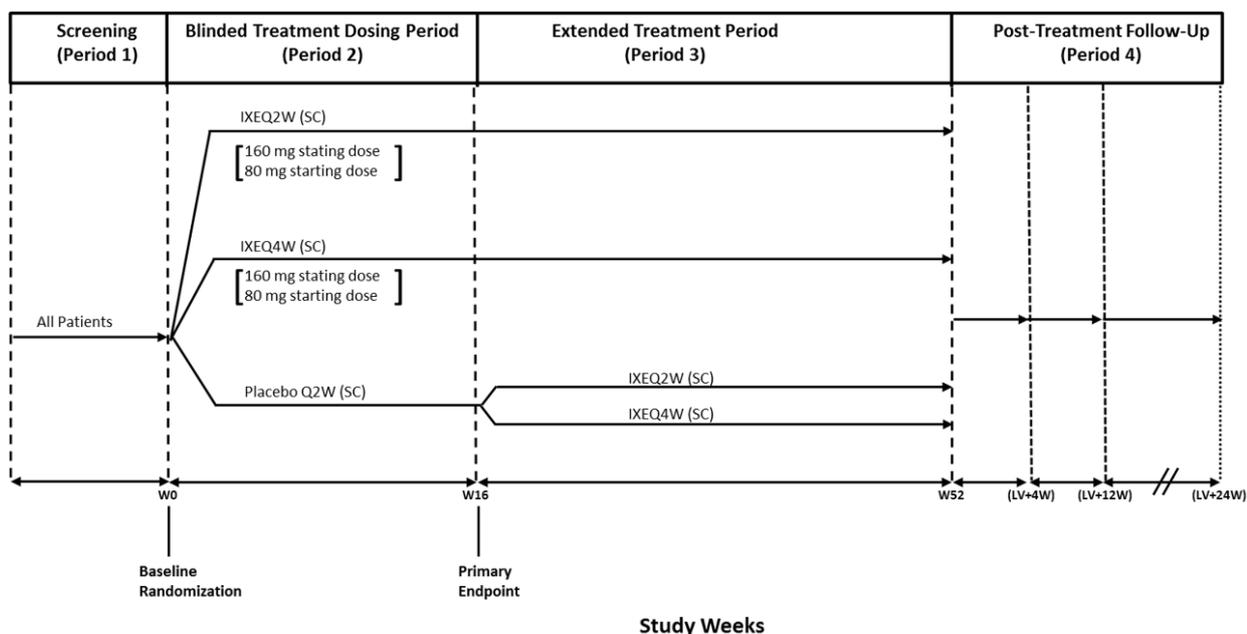
serious infections	ABILITY-1							
SF-36, physical functioning subdomain	Not available							
Mean change from baseline on SF-36, physical pain subdomain	Not available							
Mean change from baseline on SF-36, physical component summary	COAST-X	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Reported for both studies versus placebo, but no SD reported in ABILITY-1 trial, therefore no statistical analysis can be completed.
Proportion of patients with treatment discontinuations due to lack of efficacy	ABILITY-1							Reported for COAST-X but not for ABILITY-1.

6. Other considerations

Efficacy of ixekizumab in biologic treatment experienced patients (COAST-W study)

Presentation of COAST-W

A table of detailed study characteristics and patient characteristics for COAST-W have been provided in section 4.2. COAST-W was a phase-III randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient clinical trial of 1 year's duration. The trial enrolled adult patients with an inadequate response to or intolerance of 1 or 2 TNFi and an established diagnosis of axSpA. Patients were randomized 1:1:1 to receive placebo (N = 104) or 80 mg subcutaneous ixekizumab every 2 weeks (IXEQ2W, N = 98) or 4 weeks (IXEQ4W, N = 114), with an 80 mg or 160 mg starting dose. At week 16, patients entered the extended treatment period (weeks 16–52). Patients who were initially assigned to the placebo arm were, for the extended treatment period, randomly reassigned at week 16 to IXEQ4W or IXEQ2W with a 160 mg starting dose. Comparative data is therefore limited to and reported for week 16. The trial design is depicted below:



Approximately 30–40% of patients with AS do not achieve adequate disease control or symptom relief according to clinical trials of TNFi (2) and in addition, some patients are not eligible to receive TNFi due to relative contraindications. The reason for discontinuation of previous biologic agent in COAST-W was for 52-60 % of patients an initial inadequate response to TNFi and another 36-39 % patients had loss of response (depending on treatment arm) (2). The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of ixekizumab in patients with active rad-axSpA and prior inadequate response to or intolerance of 1 or 2 tumor necrosis factor inhibitors (TNFi). This is an important population to focus on, given that the population is difficult to treat, with treatment responses lower in magnitude than observed in biologics-naïve populations (2).

Eligible patients were age ≥ 18 years, required to have an established diagnosis of axSpA and fulfillment of ASAS classification criteria for rad-axSpA (i.e., radiographic evidence of sacroiliitis according to the modified New York criteria and having ≥ 1 SpA feature), and required to have a history of back pain for ≥ 3 months with an age at onset of < 45 years (20–22). All patients fulfilling ASAS criteria for radiographic axial SpA also fulfilled the modified New York criteria for AS.

Additional inclusion criteria included a baseline BASDAI score of ≥ 4 , a baseline total back pain numeric rating scale score of ≥ 4 , and a history of therapy for axial SpA of at least 12 weeks' duration prior to screening. Patients were required to have discontinued at least 1 TNFi, but no more than 2 TNFi, either due to intolerance or due to an inadequate response to treatment with a single TNFi for at least 12 weeks at an adequate dose.

The exclusion criteria included total spinal ankylosis (according to the site investigator's opinion), active or recent infections, current or history of lymphoproliferative or malignant disease (< 5 years prior to baseline) or other medical conditions (e.g., systemic inflammatory diseases or chronic pain conditions such as fibromyalgia), other non-TNF biologic or other immunomodulatory agent treatments.

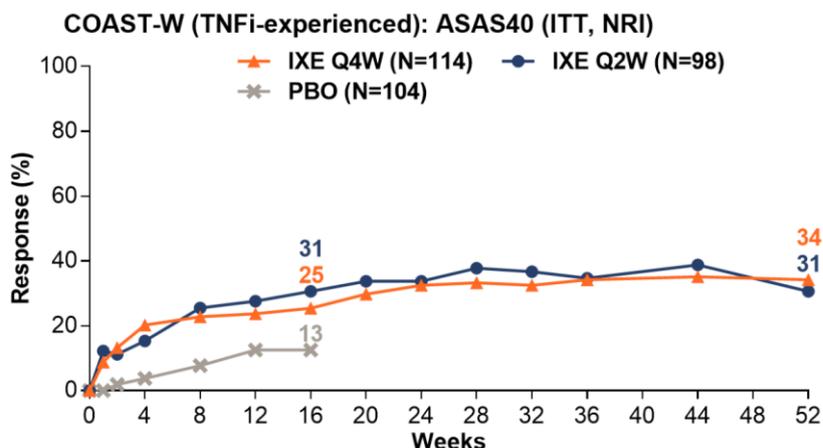
Study results

The 16-week blinded treatment dosing period was completed by 93 patients (89.4%) receiving placebo, 90 patients (91.8%) receiving IXEQ2W, and 99 patients (86.8%) receiving IXEQ4W. Overall, 282 patients (89.2%) completed week 16. Only efficacy results from the EMA-approved dosing regimen and protocol specified regime IXEQ4W will be reported below. At week 16 IXEQ4W was found to be superior to placebo for the primary and all major secondary endpoints (2). In the following all DMC protocol specified outcomes available will be presented. All analyses are based on the ITT population.

ASAS40

The proportion of patients who achieved the primary endpoint ASAS40 response at week 16 was significantly higher among patients treated with IXEQ4W ($n = 29$ [25.4%]; $P = 0.017$) than among patients treated with placebo ($n = 13$ [12.5%]), with a significant response observed as early as week 1 for ixekizumab (ARR at week 16 = 12.9 % (2.7, 23.2)) (2). The starting dose of 160 mg versus 80 mg at week 0 did not lead to a significant improvement of the results observed at week 16 (2).

Importantly the figure below shows the ASAS40 response during the 1-year follow up with a stable treatment response from week 16 until week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (3).



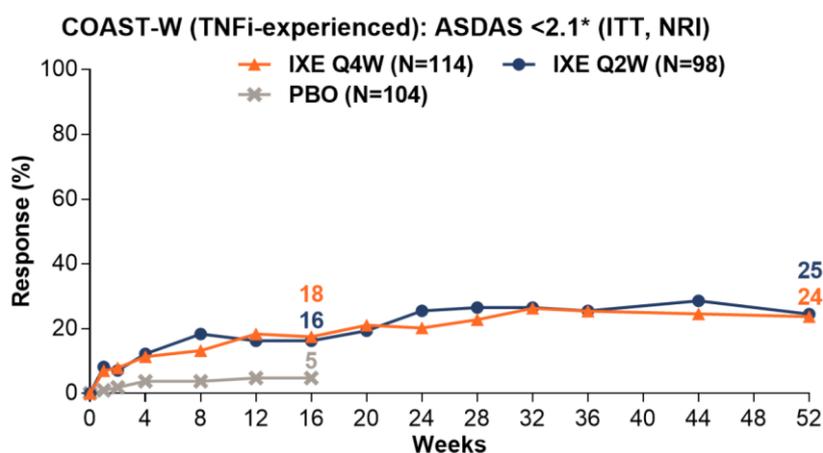
BASDAI-50

Comparative data not available.

ASDAS < 2,1

At week 16 the proportion of patients achieving an ASDAS score < 2,1 response (indicating low disease activity) was 17.5 % in the ixekizumab group compared to 4.8 % in the placebo group resulting in a difference of 12.7 % (4.6, 20.8) (2).

Importantly the figure below shows the ASDAS score < 2,1 response rates, during the 1-year follow up with a stable treatment response from week 16 until week 52, with no evidence of waning of the treatment effect (3).



Discontinuation to AE

AEs leading to discontinuation were reported for 2 placebo patients (1.9%), 3 IXEQ2W patients (3.1%), and 10 IXEQ4W patients (8.8%). Most AEs were not considered related to treatment. Discontinuations due to AEs were similar for IXEQ2W relative to placebo but higher for IXEQ4W relative to placebo, with no particular AE driving the difference. The explanation for this discrepancy is unclear, given that there were no discontinuations due to AEs in the IXEQ4W treatment arm in the study of ixekizumab treatment in biologic-naïve patients with rad-axSpA (COAST-V trial).

Serious infections

Most infections in COAST-W were mild, with the most reported being upper respiratory tract infections and nasopharyngitis. Serious infections were uncommon (n = 2), both occurring in the IXEQ4W group.

Narrative assessment of safety

Safety outcomes reported in COAST-W during the blinded treatment dosing period are summarized in Table 10. Due to similar safety profiles between the IXEQ2W and IXEQ4W treatment arm, and to increase the sample size, both are presented. Overall mean \pm SD exposure was 109.1 ± 19.6 days or a total of 94.4 patient-years. The proportions of patients in each ixekizumab treatment regimen who reported treatment-emergent adverse events (TEAEs) were higher (60.2-64 %) than those for placebo patients (49 %). The frequency of TEAEs in this population (patients with prior inadequate response to or intolerance of TNFi) was higher across all treatment arms, including placebo, than those reported in biologic-naïve population with rad-axSpA in the COAST-V. This is unsurprising given the patient population enrolled in COAST-W have higher disease activity and refractoriness, and thus will accrue more disease related and non-treatment related AEs.

Most reported TEAEs were mild or moderate in severity. Severe TEAEs occurred in 7 placebo patients (6.7%), 4 IXEQ2W patients (4.1%), and 4 IXEQ4W patients (3.5%). The most frequently reported TEAEs (occurring in $\geq 5\%$ of patients receiving ixekizumab overall) were upper respiratory tract infections and injection site reactions. AE Few serious AEs were reported, with similar rates across treatment arms: n = 5 (4.8%) for placebo patients, n = 3 (3.1%) for IXEQ2W patients, and n = 4 (3.5%) for IXEQ4W patients.

The incidence of infections was higher for ixekizumab than for placebo, with most infections being mild or moderate. Serious infections were reported in 2 patients in the IXEQ4W group (1 peritonitis and 1 pharyngitis both patients continued the trial). Reported injection site reactions were all mild or moderate in severity, occurred across all treatment arms (n = 6 [5.8%] for placebo, n = 16 [16.3%] for IXEQ2W, and n = 9 [7.9%] for IXEQ4W), and led to treatment discontinuation in only 2 patients (1 each in the IXEQ2W and IXEQ4W groups).

Mild neutropenia (grade 1) occurred more frequently in the ixekizumab arms than in the placebo arm, was transient in nature, and resolved spontaneously while ixekizumab treatment continued. A single case of grade 2 neutropenia was reported in each ixekizumab treatment arm; 1 of these cases existed before treatment began.

Table 10: Summary of adverse events in COAST-W

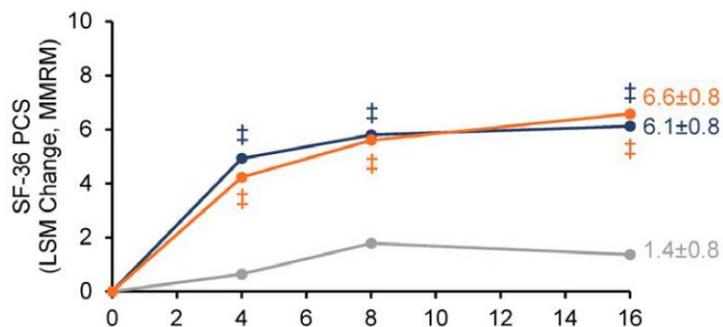
	Placebo group (n = 104)	IXEQ2W group (n = 98)	IXEQ4W group (n = 114)
TEAE	51 (49.0)	59 (60.2)	73 (64.0)
Mild	18 (17.3)	23 (23.5)	34 (29.8)
Moderate	26 (25.0)	32 (32.7)	35 (30.7)
Severe	7 (6.7)	4 (4.1)	4 (3.5)
Discontinuation due to AE	2 (1.9)	3 (3.1)	10 (8.8)
Serious AE	5 (4.8)	3 (3.1)	4 (3.5)
Death	0	1 (1.0)	0
Common TEAEs†			
Upper respiratory tract infection	3 (2.9)	4 (4.1)	9 (7.9)
Injection site reaction	1 (1.0)	8 (8.2)	3 (2.6)
TEAEs of special interest			
Hepatic	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.4)
Cytopenia	0	2 (2.0)	0
Grade 1 neutropenia (≥ 1.5 to $< 2.0 \times 10^9$ cells/liter)	1 (1.0)	8 (8.2)	10 (8.8)
Grade 2 neutropenia (≥ 1.0 to $< 1.5 \times 10^9$ cells/liter)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
Grade 3 neutropenia (≥ 0.5 to $< 1.0 \times 10^9$ cells/liter)	0	0	0
Grade 4 neutropenia ($< 0.5 \times 10^9$ cells/liter)	0	0	1 (0.9)
Infections	10 (9.6)	23 (23.5)	34 (29.8)
Mild	5 (4.8)	14 (14.3)	20 (17.5)
Moderate	5 (4.8)	9 (9.2)	13 (11.4)
Severe	0	0	1 (0.9)
Serious	0	0	2 (1.8)
<i>Candida</i> (genital)	0	1 (1.0)	0
<i>Candida</i> (esophageal)	0	1 (1.0)	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.9)
Reactivated tuberculosis	0	0	0
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (1.0)	6 (6.1)	3 (2.6)
Potential anaphylaxis	0	0	0
Injection site reactions‡	6 (5.8)	16 (16.3)	9 (7.9)
Cerebrocardiovascular events§	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Malignancies	0	0	1 (0.9)
Depression	5 (4.8)	2 (2.0)	0
Anterior uveitis¶	0	3 (3.1)	2 (1.8)
Inflammatory bowel disease	1 (1.0)	0	3 (2.6)
Interstitial lung disease	0	0	0

* Values are the number (%) of patients in the analysis population. IXEQ2W = 80-mg subcutaneous ixekizumab every 2 weeks; IXEQ4W = 80-mg subcutaneous ixekizumab every 4 weeks.

† Common TEAEs are defined as those that occurred at a frequency of $\geq 5\%$ for patients receiving ixekizumab (both treatment regimen populations combined).

Quality of life (SF-36) - physical component score

Statistically significant improvements in quality of life, as measured by mean change from baseline in the SF-36 PCS, were reported at week 16 for patients treated with IXEQ4W versus placebo, with a mean change of 6.6 points for IXEQ4W versus 1.4 points for placebo, resulting in an absolute difference of 5.2 points (95 % CI; 3, 7.4). SF-PCS improvements in the IXEQ4W treatment group were sustained for 52 weeks (3).



Conclusion

The COAST-W trial is the first large, randomized, controlled trial focusing exclusively on rad-axSpA with prior treatment failure (inadequate response to or intolerance of 1 or 2 TNFi). In that respect, this study differs from other reported phase III studies of rad-axSpA that enrolled exclusively or predominantly biologic-naïve patients.

Statistically significant and clinically meaningful improvements were seen for all primary and major secondary endpoints. Importantly, these treatment responses were durable for 1 year without signs of waning of effect. Finally, ixekizumab showed an acceptable safety profile in this patient population with longstanding and very high disease activity.

7. References

1. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim T-H, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020 Jan;395(10217):53–64.
2. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Nec. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2019 Apr;71(4):599–611.
3. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176–85.
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815–22.
5. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 r. *Lancet* (London, England). 2018 Dec;392(10163):2441–51.
6. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document (Ixekizumab) – July 2020 PBAC Meeting [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ixekizumab-psd-july-2020.pdf>
7. Deodhar A. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial. In: American College of Rheumatology ABSTRACT NUMBER: 2729 2019 ACR/ARP Annual Meeting [Internet]. 2019. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-in-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-primary-results-from-a-phase-3-trial/>

8. Appendices

8.1 Literature search

Inclusion and exclusion criteria	
Inclusion criteria	<p>Population: non-radiographic axial spondyloarthritis</p> <p>Intervention(s): ixekizumab 80 mg every four weeks (IXEQ4W)</p> <p>Comparator(s): adalimumab 40 mg every two week (ADA Q2W)</p> <p>Outcomes: As listed in DMC protocol: ASAS40, BASDAI-50, ASDAS < 2,1, treatment discontinuations due to AE, treatment discontinuations due to lack of efficacy, serious infections, SF-36 physical functioning subdomain, physical pain domain and physical component summary.</p> <p>Settings (if applicable): Not applicable</p> <p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Language restrictions: English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: RCT-filter as of DMC protocol</p>
Exclusion criteria	<p>Population: radiographic axial spondyloarthritis or other indications</p> <p>Intervention(s): If not listed in DMC protocol</p> <p>Comparator(s): If not listed in DMC protocol</p> <p>Outcomes: Any other outcomes than listed in DMC protocol</p> <p>Settings (if applicable): Not applicable</p> <p>Study design: Other trial designs than randomized controlled trial</p> <p>Language restrictions: Any other language than English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Non-human studies</p>

8.2 Search strategy with results

Searches for RCTs was performed in MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library as requested by the DMC. As requested in the DMC protocol the search strategy and results are documented by screenshots of the performed searches is inserted below. Both searches were performed on the 17th of November 2020.

MEDLINE via PubMed:

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#14	...	>	Search: #10 NOT #13	103	02:35:05		
#13	...	>	Search: #11 OR #12	10,961,135	02:34:57		
#12	...	>	Search: case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt]	6,456,119	02:34:46		
#11	...	>	Search: Animals[Mesh Terms] NOT Humans[Mesh Terms]	4,757,361	02:34:37		
#10	...	>	Search: #8 AND #9	181	02:34:29		
#9	...	>	Search: Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	1,375,700	02:34:17		
#8	...	>	Search: #4 AND #7	826	02:34:09		
#7	...	>	Search: #5 OR #6	9,217	02:34:01		
#6	...	>	Search: adalimumab[mh] OR adalimumab[tiab] OR Humira*[tiab]	8,751	02:33:50		
#5	...	>	Search: ixekizumab[nm] OR ixekizumab[tiab] OR Taltz*[tiab]	601	02:33:38		
#4	...	>	Search: #1 OR #2 OR #3	21,279	02:33:31		
#3	...	>	Search: axial spondyloarthritis[tiab] OR axial SpA[tiab] OR axSpA[tiab]	1,724	02:33:20		
#2	...	>	Search: ankylosing spondylitis[tiab]	14,376	02:33:12		
#1	...	>	Search: Spondylarthritis[mh:noexp] OR Spondylitis, Ankylosing[mh]	16,865	02:32:50		

Showing 1 to 14 of 14 entries

CENTRAL via Cochrane Library:

Taltz final

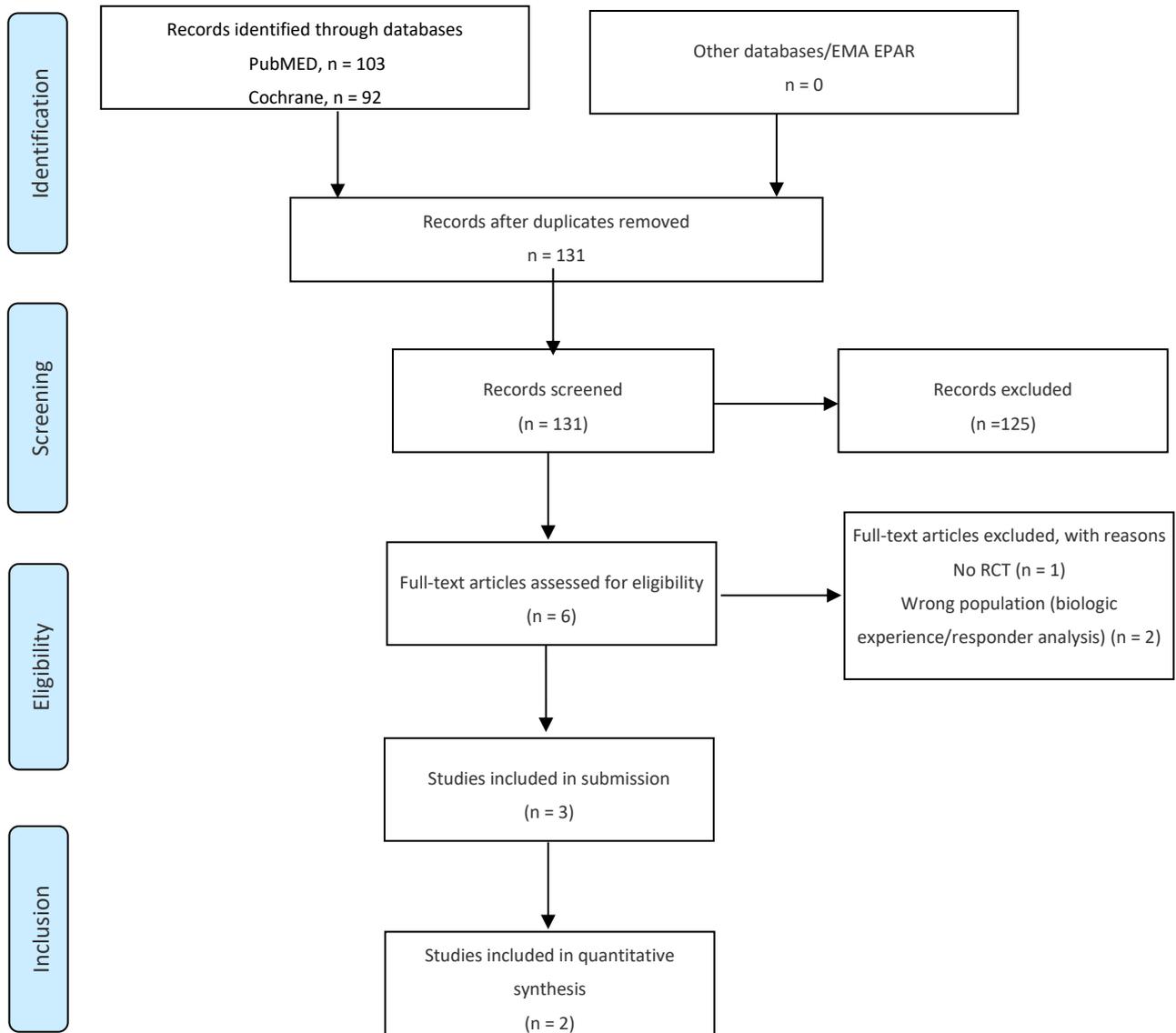
Last saved on: 17/11/2020 09:04:00

✓ Search saved.

				View fewer lines	Print	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#1	(spondylarthritis).kw	S▼	Limits	547
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#2	(ankylosing spondylitis OR Spondylitis, Ankylosing).ti,ab,kw	S▼	Limits	2012
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#3	(axial next (spondyloarthritis OR SpA)).ti,ab OR ax:SpA:ti,ab		Limits	508
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#4	#1 OR #2 OR #3		Limits	2274
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#5	(ixekizumab OR Taltz*).ti,ab,kw	S▼	Limits	422
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#6	(adalimumab OR Humira*).ti,ab,kw	S▼	Limits	3028
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#7	#5 OR #6		Limits	3364
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#8	#4 AND #7		Limits	320
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#9	("conference abstract" OR review).ti,pt		Limits	183943
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#10	NCT*:au		Limits	198147
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#11	(clinicaltrials.gov OR trialsearch):so		Limits	344120
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#12	#9 OR #10 OR #11		Limits	528124
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#13	#8 NOT #12		Limits	92

Highlight orphan lines

8.3 PRISMA-diagram



8.4 Studies excluded based on full-text screening

Full reference	Reason for exclusion
Adalimumab: in non-radiographic axial spondyloarthritis, Burness. Et al, Drugs. 2012 Dec;72(18):2385–95.	No RCT. Secondary reporting (commentary) on the ABILITY-1 study, which was already included
ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, Heijde et al., Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):80–8.	Secondary reporting of ABILITY-1 trial on HRQoL, but only for ASAS40/ASDAS responders (not ITT population, but responder analysis)
Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Haibel et al. Arthritis Rheum. 2008 Jul;58(7):1981–91.	Patients had unclear biologic exposure and was therefore not considered comparable to the target population in clinical question 2.

In addition to the above, one reference was included based on the inclusion criteria, but was not used in this application. The article concerned is:

- Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, Inui K, Weng M-Y, Lubrano E, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Oct.

The reference was included as it concerned SF-36 HRQoL outcomes for ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. The publication did however not provide any additional information to what was provided in the original COAST-X publication (1).

Omkostnings- og budgetkonsekvensmodel for ixekizumab til behandling af biologisk behandlingsnaive patienter med ankyloserende spondylitis (AS) og non- radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSPA)

Teknisk dokument - ansøgning til Medicinrådet

09-04-2021

Version 3.0

Kontaktperson:

Jeppe S. Christensen
Pricing, Reimbursement and Access Manager

☎: 31707520

✉: jeppe_sc@lilly.com

Indhold

Indhold.....	2
1 Baggrund.....	3
1.1 Nuværende behandling	3
1.2 Kliniske spørgsmål	4
1.2.1 Klinisk spørgsmål 1	4
1.2.2 Klinisk spørgsmål 2.....	4
2 Klinisk evidensgrundlag	4
3 Omkostningsanalyse.....	5
3.2 Modelbeskrivelse.....	5
3.3 Komparatorer.....	5
3.4 Ressourcer og omkostningsperspektiv	5
3.5 Tidshorisont	5
3.6 Omkostninger	6
3.6.1 Lægemiddelomkostninger	6
3.6.2 Administrationsomkostninger.....	6
3.6.3 Monitoreringsomkostninger	6
3.6.4 Patientomkostninger	6
3.6.5 Transportomkostninger	7
3.7 Resultater	7
3.7.1 Base-case	7
3.7.2 Følsomhedsanalyser	7
4 Budgetkonsekvensanalyse	8
4.1 Metode.....	8
4.2 Patientantal.....	8
4.3 Omkostninger	8
4.3.1 Lægemiddelomkostninger	8
4.3.2 Administrationsomkostninger.....	9
4.3.3 Monitoreringsomkostninger	10
4.4 Markedsandele	10
4.5 Resultater	11
4.5.1 Base case	11
4.5.2 Scenarieanalyser	12
5 Konklusion.....	13
6 Referencer	14
Appendix A	15
Efficacy data for clinical question 1	15
Appendix B.....	17
Efficacy data for clinical questions 2	17

1 Baggrund

Eli Lilly Danmark A/S ansøger om Medicinrådets anbefaling af ixekizumab (Taltz®) som mulig standardbehandling til patienter med rygsøjlegigt, baseret på Medicinrådets protokol¹.

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin-17A. IL-17A er et proinflammatorisk cytokin produceret af T-hjælpeceller, som tiltrækker immunforsvarets celler. IL-17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og IL-1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, heriblandt rygsøjlegigt. Patienter med rygsøjlegigt har øget antal af IL-17A-producerende celler i blodet samt øgede niveauer af IL-17 i serum og synovium. Neutralisering af IL-17A har vist sig at hæmme de patologiske cellulære ændringer og nedsætte sygdomsaktiviteten hos patienter med rygsøjlegigt².

Ixekizumab har følgende indikation til rygsøjlegigt hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency (EMA))²:

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit (rad-axSpA))

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Ixekizumab gives subkutant, og den anbefalede dosis er 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W).

1.1 Nuværende behandling

Jf. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) lægemiddelrekommandation er førstevalget af biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab³. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andet end led, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse) vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [2]. IL-17 hæmning er dog kontraindiceret hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

I RADS' baggrundsnotat for biologisk behandling af rygsøjlegigt⁴ bliver patienter opdelt i AS og nr-axSpA. Derudover er der særskilte anbefalinger til patienter, som også tidligere har haft eller har regnbuehindebetændelse eller inflammatorisk tarmsygdom (jf. ovenfor). Ved sekundært svigt (mistet respons på behandling) eller toksicitet kan patienten skifte til en ny behandling med samme virkningsmekanisme.

Ved primært svigt (manglende respons) overvejes lægemiddel med en anden virkningsmekanisme. Valget af lægemiddel kommer an på patientens symptomer, og der er derfor ikke en klart defineret behandlingsalgoritme ved behandlingssvigt.

Forekomsten af AS og nr-axSpA er henholdsvis ca. 0,5 % og 1,5 %⁵. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt, og i 2018 kom ca. 320 nye patienter i behandling⁶. Ved udgangen af 2019 var der registreret ca. 2.270 patienter i biologisk behandling for rygsøjlegigt⁶. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

1.2 Kliniske spørgsmål

Medicinerådet har i protokollen for ixekizumab til rygsøjlegigt stillet følgende kliniske spørgsmål¹:

1.2.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med træning og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Intervention

Ixekizumab, subkutant 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

1.2.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSPA og fortsat sygdomsaktivitet på trods af behandling med træning og NSAID.

Intervention

Ixekizumab subkutant, 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

2 Klinisk evidensgrundlag

Klinisk spørgsmål 1

COAST-V-studiet indeholdt både en IXEQ4W-arm og en adalimumab-arm hvilket muliggør en direkte sammenligning hos patienter med rad-axSpA⁷. For alle effekt- og sikkerhedsresultater var der ingen signifikante eller klinisk meningsfulde effektforskelle mellem behandlingerne jf. **Appendix A**. Forsøget var ikke styrkeberegnet til at påvise superioritet mellem de aktive behandlinger, men kun mellem IXEQ4W og placebo.

Klinisk spørgsmål 2

I COAST-X-studiet blev behandlingseffekt og -sikkerhed af IXEQ4W vs. placebo hos patienter med nr-axSpA undersøgt⁸. I ABILITY-1-studiet blev behandlingseffekt og sikkerhed af adalimumab vs. placebo hos patienter med nr-axSPA ligeledes undersøgt⁹. Begge aktive behandlinger var signifikant bedre end placebo for alle effektmål. En indirekte sammenligning af ixekizumab og adalimumab blev udarbejdet for alle de tilgængelige relevante resultater ved brug af Bucher's metode (ITC). For alle effekt- og sikkerhedsresultater var der ingen signifikante eller klinisk meningsfulde effektforskelle mellem behandlingerne jf. **Appendix B**.

3 Omkostningsanalyse

3.2 Modelbeskrivelse

Som det fremgår af evidensgennemgangen, kunne der ikke demonstreres signifikante forskelle i effekt- og sikkerhedsresultater mellem ixekizumab og adalimumab for hverken klinisk spørgsmål 1 og 2. Grundet den centrale antagelse om klinisk ligeværdighed mellem ixekizumab og adalimumab for begge kliniske spørgsmål, er denne model udarbejdet som en omkostningsminimeringsanalyse.

3.3 Komparatorer

I henhold til Medicinrådets protokol fremgår den relevante sammenligning til den ansøgte population af **Tabel 1**. Adalimumab er det billigste af de lægemiddelalternativer, der anvendes til de to omfattede patientpopulationer, og er derfor valgt som komparator i denne analyse.

Tabel 1: Intervention og komparatorer

	Administration	Dosering
Intervention		
Ixekizumab	Subkutant	160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge
Komparator		
Adalimumab*	Subkutant	40 mg hver anden uge

*Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af rygsøjlegigt³.

3.4 Ressourcer og omkostningsperspektiv

Både ixekizumab og adalimumab administreres som subkutane injektioner af patienten eller pårørende. Eftersom lægemidlerne administreres af patienten selv, forventes der ikke at være relevante forskelle mellem lægemidlerne til hverken administration eller monitorering. Imidlertid er der administrationsforskelle blandt de øvrige behandlingsalternativer til de to patientpopulationer. Eftersom disse behandlinger inkluderes i budgetkonsekvensanalysen, så omfatter omkostningsanalysen også administrations-, monitorerings-, patient-, og transportomkostninger for at give de mest retvisende resultater. Omkostningsanalysen har således et begrænset samfundsperspektiv i tråd med Medicinrådets Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren version 1.5¹⁰.

3.5 Tidshorisont

En tidshorisont på 18 måneder er valgt, eftersom denne tidshorisont anvendes i RADS' sammenligningsgrundlag for biologisk behandling af rygsøjlegigt⁴. I en omkostningsminimeringsanalyse er tidshorisonten i mindre grad relevant, eftersom der ikke forventes at være forskelle i hverken overlevelse eller behandlingsslængde mellem interventionerne. Ixekizumab har højere omkostninger i år 1 end i de efterfølgende år, eftersom der gives dobbelt dosis i uge 0. Derfor præsenteres resultaterne også for år 1 og per efterfølgende år for at give de mest retvisende resultater.

Omkostninger diskonteres med 3,5% per år for omkostninger der ligger efter 1 år i henhold til for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren version 1.5¹⁰.

3.6 Omkostninger

3.6.1 Lægemiddelomkostninger

Enhedsomkostninger for de inkluderede lægemidler er fundet på Medicinpriser.dk og fremgår af **Tabel 2**. Den laveste pris på de tilgængelige pakninger er anvendt for alle lægemidler i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser

Lægemiddel	Styrke	Pakning	Pris (AIP)*	Kilde
Ixekizumab	80 mg	1 stk.	7.565,49 kr.	Medicinpriser.dk (Taltz®)
Adalimumab	40 mg	2 stk.	3.682,25 kr.	Medicinpriser.dk (Imraldi®)

*Tilgået d. 25-11-2020

3.6.2 Administrationsomkostninger

Eftersom begge lægemidler administreres subkutant, så antages det, at begge lægemidler kræver oplæring i selvadministrering. Det antages, at det er nødvendigt med to oplæringsbesøg på sygehuset til administrering af lægemidlerne i henhold til Jakobsen et. al. 2015¹¹.

For at estimere omkostningerne ved hvert oplæringsbesøg anvendes DRG 2021 taksten 08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DM459: Akyloserende spondylitis Denne takst er på 1.617 kr.

Modellen tillader også, som et alternativ, at anvende Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt til at estimere administrationsomkostningerne. DRG-taksten anvendes dog i base-casen i henhold til Medicinrådets Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren version 1.5¹⁰.

3.6.3 Monitoreringsomkostninger

Til at estimere monitoreringsomkostningerne for lægemidlerne er Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt anvendt. Dette er anvendt, eftersom monitoreringsomkostningerne for kronisk leddegigt forventes at være repræsentative for monitoreringsomkostningerne til rygsøjlegigt, når doseringen af lægemidlerne er ens på tværs af terapiområderne. Eftersom ixekizumab ikke indgår i det udvidede sammenligningsgrundlag, anvendes monitoreringsomkostningerne for adalimumab som proxy for ixekizumab. Eftersom begge lægemidler indgives subkutant, vurderes dette at være en rimelig antagelse. Dette understøttes af, at monitoreringsomkostningerne for alle subkutane lægemidler i det udvidede sammenligningsgrundlag stort set er ens. I det udvidede sammenligningsgrundlag er monitoreringsomkostningerne over 18 måneder for adalimumab 1.420,90 kr. Dette er i modellen omregnet til en månedlig omkostning på 78,94 kr., som anvendes for både ixekizumab og adalimumab.

3.6.4 Patientomkostninger

Til at estimere patientomkostninger er Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt ligeledes anvendt efter samme metode som beskrevet i ovenstående. I det udvidede sammenligningsgrundlag er patientomkostningerne over 18 måneder for adalimumab 2.256,00 kr. Dette er i modellen omregnet til en månedlig omkostning på 125,33 kr., som anvendes for både ixekizumab og adalimumab.

3.6.5 Transportomkostninger

For at estimere transportomkostningerne forbundet med lægemidlerne, antages der at være omkostningerne forbundet med de to oplæringsbesøg, samt hver gang patienterne får udleveret lægemidlerne. Det antages at patienter får udleveret lægemidlerne hver 8. uge. Det antages at transportomkostningerne ved hvert besøg er 100 kr. i henhold til Medicinrådets Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren version 1.5¹⁰.

3.7 Resultater

3.7.1 Base-case

Tabel 3 viser de samlede omkostninger for de ixekizumab og adalimumab samt de inkrementelle omkostninger for ixekizumab over en tidshorisont på 18 måneder. Med brug af AIP er de samlede omkostninger 165.043,73 kr. og 78.953,80 for hhv. ixekizumab og adalimumab. Lægemiddelomkostningerne udgør, med base-casens antagelser, alle de inkrementelle omkostninger.

Tabel 3: Resultatet af base-casen (AIP)

	Ixekizumab	Adalimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	157.084,43 kr.	70.994,49 kr.	86.089,83 kr.
Administrationsomkostninger	3.234,00 kr.	3.234,00 kr.	0,00 kr.
Patientomkostninger	2.230,57 kr.	2.230,57 kr.	0,00 kr.
Transportomkostninger	1.089,86 kr.	1.089,86 kr.	0,00 kr.
Total	165.043,73 kr.	78.953,80 kr.	86.089,89 kr.

Omkostninger per år fremgår af **Tabel 4**.

Tabel 4: Omkostninger per år (ikke-diskonterede)

	År 1		Efterfølgende år	
	Omkostninger	Inkrementelle omkostninger	Omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Ixekizumab	112.402,13 kr.	58.047,61 kr.	101.402,64 kr.	50.482,12 kr.
Adalimumab	54.354,52 kr.		50.920,52 kr.	

3.7.2 Følsomhedsanalyser

Der er ikke udarbejdet scenarieanalyser for omkostningsanalysen, eftersom der ikke er grundlag for at antage forskel i øvrige omkostninger mellem lægemidlerne.

4 Budgetkonsekvensanalyse

4.1 Metode

Der er udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse, hvor de regionale omkostninger i det nuværende scenarie sammenlignes med de regionale omkostninger i scenariet hvor ixekizumab anbefales som mulig standardbehandling. Budgetkonsekvenserne opgøres per år over 5 år, og der anvendes ikke-diskonterede værdier. Budgetkonsekvensanalysen er indlejret i omkostningsminimeringsanalysen, hvilken betyder at patienter i base-casen ikke modtager behandling i mere end 18 måneder i budgetkonsekvensanalysen. En gennemsnitlig behandlingsvarighed på 18 måneder er udelukkende anvendt i omkostningsanalysen eftersom 18 måneder er anvendt i det udvidede sammenligningsgrundlag i behandlingsvejledningen. Det forventes at den gennemsnitlige behandlingstid vil være længere end 18 måneder. Derfor præsenteres også scenarieanalyser, hvor behandlingsvarigheden antages at være længere end base-casen for bedre at afspejle den forventede behandlingsvarighed i klinisk praksis.

4.2 Patientantal

I henhold til Medicinrådets protokol for ixekizumab til rygsøjlegigt antages der at være 2.270 patienter, der potentielt er relevante til behandling med ixekizumab¹. I mangel af specifikke data, antages det at patientpopulationens størrelse er konstant, så der er en nogenlunde stabil tilgang og frafald af patienter med rygsøjlegigt i biologisk behandling.

4.3 Omkostninger

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Enhedsomkostninger for de inkluderede lægemidler, der på nuværende tidspunkt anvendes til patienter med rygsøjlegigt, er fundet på Medicinpriser.dk og fremgår af **Tabel 5**. Den laveste pris på de tilgængelige pakninger er anvendt for alle lægemidler i analysen.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser i budgetkonsekvensanalysen

Lægemiddel	Styrke	Pakning	Pris (AIP)*	Kilde
Ixekizumab	80 mg	1 stk.	7.565,49 kr.	Medicinpriser.dk (Taltz®)
Adalimumab	40 mg	2 stk.	3.682,25 kr.	Medicinpriser.dk (Imraldi®)
Secukinumab	150 mg	2 stk.	7.908,00 kr.	Medicinpriser.dk (Cosentyx®)
Tofacitinib	5 mg	56 stk.	5.221,46 kr.	Medicinpriser.dk (Xeljanz®)
	10 mg	56 stk.	11.042,94 kr.	
Infliximab	100 mg	1 stk.	2.441,00 kr.	Medicinpriser.dk (Remsima®)
Etanercept	50 mg	4 stk.	6.336,18 kr.	Medicinpriser.dk (Benepali®)
Golimumab	50 mg	1 stk.	8.766,00 kr.	Medicinpriser.dk (Simponi®)
Certolizumab pegol	200 mg	2 stk.	7.305,00 kr.	Medicinpriser.dk (Cimzia®)

*Tilgået d. 25-11-2020

Dosering af de inkluderede regimer er baseret på Medicinrådets protokol for ixekizumab til rygsøjlegigt, RADS' baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSpA). Tofacitinib er ikke omfattet af baggrundsnotatet for aSpA, og derfor har vi for tofacitinib anvendt Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag for biologisk targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt. Doseringen fremgår af **Tabel 6**.

Tabel 6: Dosering af de inkluderede behandlinger i budgetkonsekvensanalysen

Lægemiddel	Dosering	Kilde
Ixekizumab	1. serie: subkutant 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge. Efterfølgende serier: 80 mg hver 4. uge	2020 - Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt ¹
Adalimumab	40 mg én gang hver 2. uge	2020 - Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt ¹
Secukinumab	Subkutant 150 mg uge 0, 1, 2, 3, 4 og herefter hver 4. uge	RADS 2017 - Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) ⁴
Tofacitinib	5 mg 2 gange dgl.	Medicinrådet 2020 - Klinisk sammenligningsgrundlag for biologisk targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt ¹²
Infliximab	Intravenøst 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2, 6 og herefter hver 6. uge	RADS 2017 - Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) ⁴
Etanercept	Subkutant 50 mg ugentligt	RADS 2017 - Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) ⁴
Golimumab	Subkutant, sprøjte/pen: 50 mg månedligt	RADS 2017 - Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) ⁴
Certolizumab pegol	Subkutant 2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 Herefter: 400 mg hver 4. uge	RADS 2017 - Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) ⁴

4.3.2 Administrationsomkostninger

For at estimere omkostningerne ved hvert oplæringsbesøg anvendes DRG 2020 taksten 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DR415D: Amnesi UNS Procedure: BTPD5 Indøvning af administration af egen medicin. Denne takst er på 1.658 kr.

For at estimere omkostningerne ved hver administration af intravenøse lægemidler anvendes DRG 2020 taksten 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR415D: Amnesi UNS Procedure: BWAA6 Medicingivning intravenøst. Denne takst er ligeledes på 1.658 kr.

For lægemidler der administreres peroralt antages ét oplæringsbesøg, mens der for lægemidler der administreres subkutant antages at være to oplæringsbesøg i henhold til Jakobsen et. al. 2015¹¹.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Til at estimere monitoreringsomkostningerne for lægemidlerne er Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt anvendt på samme vis som i omkostningsanalysen. Omkostningerne over 18 måneder og per måned fremgår af **Tabel 7**.

Tabel 7: Monitoreringsomkostninger for lægemidlerne i budgetkonsekvensanalysen

Lægemiddel	Omkostninger per 18 måneder	Omkostninger per måned	Kilde
Ixekizumab	1.429,90	78,94	Antages at være lig omkostningerne for adalimumab
Adalimumab	1.429,90	78,94	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²
Secukinumab	1.429,90	78,94	Antages at være lig omkostningerne for adalimumab
Tofacitinib	1.437,20	79,84	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²
Infliximab	1.420,90	78,94	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²
Etanercept	1.420,90	78,94	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²
Golimumab	1.420,90	78,94	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²
Certolizumab pegol	1.420,90	78,94	Medicinrådet 2020 - Udvidet sammenligningsgrundlag for DMARDs til kronisk leddegigt - version 2.0 ¹²

4.4 Markedsandele

I analysen for det nuværende scenarie tages udgangspunkt i data fra DANBIO for perioden Q3 2020 for patienter med axSpA. Her fremgår det hvor mange patienter med axSpA der behandles med hvert af de inkluderede lægemidler. Data stratificeres ikke per rad-axSpA og nr-axSpA, og markedsandele dækker således over begge patientgrupper. Det antages at de nuværende markedsandele fortsætter alle 5 år i scenariet uden anbefaling af ixekizumab som mulig standardbehandling. De nuværende markedsandele fremgår af **Tabel 8**.

I scenariet hvor ixekizumab anbefales, antages ixekizumab udelukkende at tage markedsandele fra golimumab og certolizumab pegol, eftersom deres lægemiddelomkostninger er højere end ixekizumab med de nuværende udbudspriser. Det forventes således ikke, at ixekizumab vil tage markedsandele fra de betydeligt billigere alternativer. Dermed forventes det relative optag for ixekizumab at være begrænset i forhold til den totale population. Eftersom produkterne betragtes som klinisk ligeværdige, forventes markedsandelene på ethvert tidspunkt at afhænge af de konkrete tilbudspriser. De estimerede markedsandele illustreres i **Tabel 8**.

Tabel 8: Estimerede markedsandele per år i scenarierne hhv. uden anbefaling som mulig standardbehandling og med anbefaling som mulig standardbehandling

Behandling	Uden anbefaling af ixekizumab					Med anbefaling af ixekizumab				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ixekizumab	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	1,9%	2,1%	2,3%	2,5%	2,7%
Adalimumab	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%	36,2%
Secukinumab	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%
Tofacitinib	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Infliximab	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%	22,7%
Etanercept	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%	18,2%
Golimumab	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	12,2%	12,1%	12,0%	11,9%	11,8%
Certolizumab pegol	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,0%	3,9%	3,8%	3,7%	3,6%

4.5 Resultater

4.5.1 Base case

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af ixekizumab som mulig standardbehandling ca. 61.000 kr. i år 1, 102.000 kr. i år 2, 117.000 kr. i år 3, 132.000 kr. i år 4, og 147.000 kr. i år 5. Grundet den korte behandlingstid på 18 måneder i base-casen er ixekizumab forbundet med øgede, om end begrænsede, budgetkonsekvenser. Eftersom opstartsomkostningerne for ixekizumab sammenlignet med de øvrige lægemidler er højere, vil den korte tidshorisont ikke inkludere besparelserne i hele år 2 og de efterfølgende år. Derfor har antagelsen om behandlingsvarigheden også stor betydning for resultatet af denne analyse. Resultaterne af hhv. de årlige omkostninger per lægemiddel samt budgetkonsekvenserne illustreres i hhv. **Tabel 9** og **Tabel 10**.

Tabel 9: Samlede omkostninger per år per lægemiddel ((AIP) ikke-diskonterede tal)

Lægemiddel	År 1		Efterfølgende år	
	Omkostninger	vs. Ixekizumab	Omkostninger	vs. Ixekizumab
Ixekizumab	110.098,13 kr.		99.298,64 kr.	
Adalimumab	52.050,52 kr.	-58.047,61 kr.	48.816,52 kr.	-50.482,12 kr.
Secukinumab	67.445,27 kr.	-42.652,86 kr.	52.349,27 kr.	-46.949,37 kr.
Tofacitinib	74.354,11 kr.	-35.744,01 kr.	72.737,11 kr.	-26.561,52 kr.
Infliximab	112.560,37 kr.	2.462,24 kr.	101.399,06 kr.	2.100,42 kr.
Etanercept	86.551,61 kr.	-23.546,52 kr.	83.317,61 kr.	-15.981,03 kr.
Golimumab	109.373,27 kr.	-724,86 kr.	106.139,27 kr.	6.840,63 kr.
Certolizumab pegol	102.270,00 kr.	-3.646,86 kr.	94.965,00 kr.	-3.386,37 kr.

Tabel 10: Resultater af base-casen: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (AIP).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	188.616.399 kr.	273.945.827 kr.	273.960.713 kr.	273.975.599 kr.	273.990.484 kr.
Anbefales ikke	188.554.872 kr.	273.843.612 kr.	273.843.612 kr.	273.843.612 kr.	273.843.612 kr.
Totale budgetkonsekvenser	61.528 kr.	102.215 kr.	117.101 kr.	131.987 kr.	146.872 kr.

4.5.2 Scenarieanalyser

Resultatet af at ændre antagelserne for markedsandele sammenlignet med basecasen er belyst i to scenarieanalyser. I det ene scenarie antages det at ixekizumab tager 5% markedsandele år 1 og 10% i de efterfølgende år. I dette scenarie tages markedsandelene, som i base-casen, udelukkende fra golimumab og certolizumab pegol. I den anden analyse antages ligeledes samme høje markedsoptag, men i stedet antages ixekizumab at tage lige markedsandele fra alle de resterende lægemidler undtagen tofacitinib. Ixekizumab forventes ikke at tage markedsandele fra tofacitinib eftersom tofacitinib forventes at anvendes som sidstevalg. Resultatet af at ændre behandlingsvarigheden til hhv. 24 måneder og 36 måneder belyses ligeledes i analysen. Analyserne viser, at budgetkonsekvenserne er tæt på 0 DKK efter 5 år med en antagelse om en behandlingstid på 24 måneder, samt at der er budgetbesparelser efter 5 år, hvis patienterne behandles i 36 måneder. Resultatet præsenteres i Tabel 11.

Tabel 11: Scenarieanalyser for de estimerede budgetkonsekvenser år 5

Scenarier	Totale budgetkonsekvenser år 5 (AIP)
Base-case	146.872 kr.
Ixekizumab har en markedsandel på 5% år 1 og 10% de efterfølgende år. Markedsandele tages udelukkende fra golimumab og certolizumab pegol	691.183 kr..
Ixekizumab har en markedsandel på 5% år 1 og 10% de efterfølgende år. Markedsandele tages ligeligt fra de resterende lægemidler (undtagen tofacitinib)	7.022.419 kr.
Behandlingsvarigheden er 24 måneder	29.084 kr.
Behandlingsvarigheden er 36 måneder	-35.214 kr.

5 Konklusion

På AIP-niveau er ixekizumab forbundet med højere omkostninger end adalimumab, som er det billigste behandlingsalternativ til patientpopulationen. Omkostningerne for ixekizumab er imidlertid på niveau med flere af de tilgængelige behandlingsalternativer, og har lavere omkostninger end golimumab på AIP-niveau. Budgetkonsekvenserne forventes at være meget begrænsede ved en anbefaling af ixekizumab som standardbehandling, eftersom ixekizumab forventes primært at tage markedsandele fra de mest omkostningstunge lægemidler, samt at populationen ikke forventes at blive udvidet som følge af introduktionen af ixekizumab.

6 Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt. 2020. :0–18.
2. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report - ixekizumab [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
3. Lægemeddelrekommandation for biologisk behandling af aksiale spondylartropatier (aksial SPA).
4. RADS. Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>
5. 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 [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/aksial-spondyloarthritis/>
6. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020;
7. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2020 Dec 20];392(10163):2441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360964/>
8. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Jan 4 [cited 2020 Dec 20];395(10217):53–64. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361932971X/fulltext>
9. Sieper J, Van Der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2020 Dec 20];72(6):815–22. Available from: <http://ard.bmj.com/>
10. Medicinrådet. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren v. 1.5. 2020.
11. Jakobsen M et al. Forskelle i omkostninger ved administrering af biologiske lægemidler - VIVE [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.vive.dk/da/udgivelser/forskelle-i-omkostninger-ved-administrering-af-biologiske-laegemidler-8965/>
12. 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.

Appendix A

Efficacy data for clinical question 1

ASAS40

Trial	Ixekizumab %	Adalimumab %	Absolute risk difference (95% CI)	RR (95% CI)
COAST V	48.1	35.6	12.6 % (-2.1 - 27.3 %)	1.35 (0.95-1.95)

BASDAI50

Trial	Ixekizumab %	Adalimumab %	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
COAST V	42.0	32.2	9.8 % (-4.7 - 24.2 %)	1.30 (0.88-1.93)

ASDAS-score < 2,1

Trial	Ixekizumab %	Adalimumab %	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
COAST V	43.2	37.8	5.4 % (-9.3 - 20.2 %)	1.14 (0.79-1.65)

Proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events

Trial	Ixekizumab %	Adalimumab %	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
COAST V	0.0	1.1	-1.1 % (-6.23 - 3.57 %)	0.0 (0.0-16.25)

Proportion of patients with serious infections

Trial	Ixekizumab %	Adalimumab %	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
COAST V	1.2	1.1	0.1 % (-5.14 - 5.76 %)	1.1 (0.03-37.11)

Mean change from baseline on SF-36, physical component summary

Trial	Ixekizumab	Adalimumab	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
COAST V	LSM: 7.6952 SE: 0.7768	LSM: 6.9005 SE: 0.7310	LSM Diff: 0.7946 (-1.2928 – 2.8820)	1.1 (0.03–37.11)

LSM = least squares mean

SE = standard error

Appendix B

Efficacy data for clinical questions 2

ASAS40

Trial	Adalimumab 40 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Absolute risk difference (95% CI)	Risk ratio/OR (95% CI)
ABILITY-1 (week 12)	33/91 (36)	14/94 (15)	21 (9-34)	RR:2.43 (1.4–4.24)
Trial	Ixekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)		
COAST-X (week 16)	34/96 (35.4)	20/105 (19)	16.4 (4.2-28.5)	RR: 1.86 (1.15-3.0) OR: 2.36 (1.23, 4.51)
Indirect Comparison				RR: 0.76 (0.37, 1.59) P=0.47

BASDAI50

Trial	Adalimumab 40 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Absolute risk difference (95% CI)	RR/OR (95% CI)
ABILITY-1 (week 12)	32/91 (35)	14/94 (15)	20 % (8-32)	RR: 2.36 (1.35-4.13)
Trial	Ixekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)		
COAST-X (week 16)	30/96 (31.3)	15/105 (14.3)	17.0 % (5.5-28.4 %)	RR: 2.19 (1.26-3.81) OR: 2.72 (1.35, 5.47)
Indirect Comparison			-0.03 (-0.2-0.13)	RR 0.93 (0.42, 2.03) p=0.849

Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, vi undersøger, den behandling, vi sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinerådet 12. november 2020

Dokumentnummer 93514

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Rygsøjlegigt.....	4
2.2	Ixekizumab	4
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Effektmål	7
3.3.1	Kritiske effektmål	8
3.3.2	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling og -analyse.....	10
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog	16
12	Bilag 1 - søgestrengene.....	17

1 Begreber og forkortelser

AS	Ankyloserende spondylitis
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASAS40	<i>Assessment in SpondyloArthritis international Society 40 %</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AxSpA	Rygsøjlegigt/Aksial spondylartrit
BASDAI50	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50 %</i>
bDMARD	Biologisk <i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CRP	C-reaktivt protein
DANBIO	Dansk Reumatologisk Database
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol five-dimension scale</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IL	Interleukin
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
Nr-axSpA	Non-radiografisk aksial spondylartrit
NSAID	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Eli Lilly, som ønsker, at Medicinrådet vurderer ixekizumab til patienter med rygsøjlegigt. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 10. juli 2020.

2.1 Rygsøjlegigt

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

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

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

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

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

2.2 Ixekizumab

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

har vist sig at hæmme de patologiske cellulære ændringer og nedsætte sygdomsaktiviteten hos patienter med rygsøjlegigt [7].

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

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

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

2.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer som beskrevet i afsnit 2.1. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt evt. medicinsk behandling kan påbegyndes [9]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [10].

Behandlingsalgoritmen omfatter information om sygdommen til patienter og pårørende samt træning og fysioterapi. Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) [2].

Hvis der er betydelig sygdomsaktivitet på trods af træning og NSAID-behandling, og andre årsager til manglende behandlingseffekt er udelukket, kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs)) indledes. Betydelig sygdomsaktivitet er defineret som *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) $\geq 2,1$ eller *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) score ≥ 40 i vedvarende 4 uger hos patienter, hvor minimum to forskellige NSAID-præparater har haft utilstrækkelig effekt (se yderlige definition i afsnit 3.3.1). Forhøjet CRP indikerer effekt af biologisk behandling [2].

Jf. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) lægemiddelrekommendation er førstevalget af biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab [11]. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andet end led, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse) vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [2]. IL-17 hæmning er dog kontraindiceret hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

I RADS' baggrundsnotat for biologisk behandling af rygsøjlegigt [4] bliver patienter opdelt i AS og nr-axSpA. Derudover er der særskilte anbefalinger til patienter, som også tidligere har haft eller har regnbuehindebetændelse eller inflammatorisk tarmsygdom (jf. ovenfor). Ved sekundært svigt (mistet respons på behandling) eller toksicitet kan patienten skifte til en ny behandling med samme virkningsmekanisme.

Ved primært svigt (manglende respons) overvejes lægemiddel med en anden virkningsmekanisme. Valget af lægemiddel kommer an på patientens symptomer, og der er derfor ikke en klart defineret behandlingsalgoritme ved behandlingssvigt.

Forekomsten af AS og nr-axSpA er henholdsvis ca. 0,5 % og 1,5 % [2]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt, og i 2018 kom ca. 320 nye patienter i behandling [9]. Ved udgangen af 2019 var der registreret ca. 2.270 patienter i biologisk behandling for rygsøjlegigt [9]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling, vi sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene. På baggrund af EMA-indikationen og nuværende behandling af rygsøjlegigt stilles der ét klinisk spørgsmål til patienter med AS og ét til patienter med nr-axSpA.

Ixekizumab er ikke godkendt til behandling af uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Medicinrådets vurdering af ixekizumab vil derfor ikke omhandle patienter med rygsøjlegigt, der derudover har en af disse sygdomme.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med træning og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Intervention

Ixekizumab, subkutant 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af rygsøjlegigt [11].

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSPA og fortsat sygdomsaktivitet på trods af behandling med træning og NSAID.

Intervention

Ixekizumab subkutant, 160 mg (to x 80 mg injektioner) i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af rygsøjlegigt [11].

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). MKRF er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås, for at det vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe*	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons på ASAS40	15 %-point
			Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50	15 %-point
			Andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1	15 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 %-point
			Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på Short Form-36 (SF-36), det fysiske funktion-subdomæne	7,1 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne	4,9 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary	7,2 point
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen	10 %-point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

* Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Sygdomsaktivitet

Studier har vist, at patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår signifikant forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [12,13]. Fagudvalget betragter derfor sygdomsaktivitet som et selvstændigt kritisk effektmål og ikke som et surrogat for livskvalitet. Sygdomsaktivitet kan blandt andet måles ved de kompositte værktøjer ASAS, BASDAI og ASDAS.

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) bruges til at vurdere forbedringer i patienternes sygdom. ASAS40 opnås, når der er en forbedring på mindst 40 % og en absolut forbedring på ≥ 2 point på en skala fra 0-10 inden for mindst tre af følgende 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).

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ASAS40, er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste kliniske relevante forskel taget udgangspunkt i, at ca. 40 % af patienterne på den nuværende standardbehandling (adalimumab) opnår ASAS40 [14,15].

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) bruges til at vurdere en patients sygdomsaktivitet på seks parametre: træthed, rygsmerter, ledsmerter, enthesitis (inflammation, hvor sene eller et ligament fæstnes til knogle), varighed af morgenstivhed og sværhedsgrad af morgenstivhed. Målingerne scores på en skala fra 0-10. BASDAI50 afspejler en forbedring på ≥ 50 %.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår BASDAI50, er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste kliniske relevante forskel taget udgangspunkt i, at ca. 40 % af patienterne på den nuværende standardbehandling (adalimumab) opnår BASDAI50 [14,15].

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

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår en ASDAS-score $< 2,1$ er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste kliniske relevante forskel valgt at bruge den samme mindste klinisk relevante forskel som for ASAS40 og BASDAI50.

Bivirkninger

Fagudvalget vægter effektmålet bivirkninger som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser: Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger. Der findes ikke studier, der beskriver, hvor stor en andel patienter der skal ophøre med behandling grundet uønskede hændelser, før det er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point mellem grupperne, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets vurderinger af lægemidler til kronisk leddegigt [16].

Alvorlige infektioner: Udover behandlingsophør grundet uønskede hændelser ønskes antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og

sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets vurderinger af lægemidler til kronisk leddegigt [16].

Gennemgang af bivirkningsprofil: Fagudvalget ønsker en gennemgang af ixekizumab og komparatorens bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlernes produktresuméer.

Livskvalitet (SF-36)

Rygøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et kritisk effektmål.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36 (*short form-36*). SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner (subdomæner): fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Derudover kan to sammenfattede scores også opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

I kliniske studier bliver livskvalitet ofte opgjort på de individuelle subdomæner eller de to sammenfattede scorer fremfor på en global score for SF-36. Indenfor kronisk leddegigt har de to individuelle domæner fysisk funktion og fysisk smerte samt den sammenfattede score for fysiske komponenter vist sig at reflektere klinisk relevant respons [17]. Mindste klinisk relevante forskel er rapporteret som en forskel på hhv. 7,1, 4,9 og 7,2 point fra baseline for hhv. det fysiske funktion-subdomæne, fysiske smerte-subdomæne og den fysiske komponent summary [17]. Fagudvalget finder, at disse mindste klinisk relevante forskelle rapporteret for kronisk leddegigt også kan anvendes indenfor rygøjlegigt.

3.3.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet manglende effekt

Fagudvalget mener, at dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er 10 %-point, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets vurderinger af lægemidler til kronisk leddegigt [16].

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor ixekizumab er sammenlignet direkte med adalimumab ved begge kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet har fundet følgende artikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab:

COAST V (NCT02696785):

- van der Heijde D et al. Ixekizumab, an interleukin 17A antagonist in the treatment of Ankylosing Spondylitis or radiographic Axial Spondyloarthritis in patients previously untreated with bDMARDs (COAST-V): 16 weeks results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2441-51 [19].
- Dougados M et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W) *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb; 79(2): 176-185 [20].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem ixekizumab og adalimumab. Derfor skal ansøger søge efter artikler til indirekte sammenligninger. Søgestrengene fremgår nedenfor i bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer. Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

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

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

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.

- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

- Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) ekskluderes.
- Fase I- og IIa-studier, studier med andre populationer end de valgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

For lægemidler til behandling af rygsøjlegigt er der generelt begrænset evidens for effekten hos patienter, der har oplevet behandlingssvigt, og som skal skifte til en ny behandling (biologisk behandlingserfarne patienter). Pga. sygdommens ofte komplekse sygdomsbillede er valget af behandling efter behandlingssvigt individuelt, og der er flere hensyn afhængigt af patientens symptomer. Dermed er det også vanskeligt at definere én bestemt behandling. Fagudvalget er imidlertid opmærksom på, at der findes et studie, der undersøger effekten af ixekizumab hos patienter med AS, der har haft utilstrækkelig effekt eller toksicitet ved behandling med en TNF-hæmmer (COAST W-studiet). Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger leverer en narrativ gennemgang af data fra COAST W-studiet for at få belyst effekten af ixekizumab på behandlingserfarne patienter.

8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af ixekizumab tage stilling til, hvor det foreløbigt kan placeres i RADS' behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA) [4].

9 Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3. Tilgængelig fra: <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/PatientinformationRygsoejlegigt.pdf>
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017; Tilgængelig fra: <https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/aksial-spondyloarthritis/>
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>
5. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [internet]. 1984;27(4):361–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780270401>
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2009;68(6):777–83. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.108233>
7. European Medicines Agency E. EPAR ixekizumab axSpA. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. European Medicines Agency E. Produktresumé ixekizumab. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_da.pdf
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Aksiale Spondylartropatier (aksial SPA). 2019;(139092):1–7. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/bzwbehnh/laegemiddelrek-for-biologisk-beh-af-aksiale-spondylartropatie-3-5_adlegacy.pdf
12. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology* [internet]. 2016;55(1):80–8. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev267>
13. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial s. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2014;16(4):R164. Tilgængelig fra: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4680>

14. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [internet]. 2006;54(7):2136–46. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21913>
15. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2013;72(6):815–22. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201766>
16. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt. 2020;(juli):1–13. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-_med_lægemeddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf
17. 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)* [internet]. 2014;66(12):1783–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22392>
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
19. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet* [internet]. 2018;392(10163):2441–51. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618319469>
20. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2020;79(2):176–85. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-216118>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.
 2100 København Ø
 + 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	12. november 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 - søgestreng

Søgetermer til PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Spondylarthritis[mh:noexp] OR Spondylitis, Ankylosing[mh]	Termer for population
2	ankylosing spondylitis[tiab]	
3	axial spondyloarthritis[tiab] OR axial SpA[tiab] OR axSpA[tiab]	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	ixekizumab[nm] OR ixekizumab[tiab] OR Taltz*[tiab]	Termer for intervention og komparator
6	adalimumab[mh] OR adalimumab[tiab] OR Humira*[tiab]	
7	#5 OR #6	
8	#4 AND #7	Kombination population og lægemidler
9	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	RCT filter
10	#8 AND #9	
11	Animals[Mesh Terms] NOT Humans[Mesh Terms]	Eksklusionstermer
12	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt]	
13	#11 OR #12	
14	#10 NOT #13	Endelig søgning

Feltkoder, PubMed

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgetermer CENTRAL, Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
1	spondylarthritis:kw	Termer for population
2	(ankylosing spondylitis OR Spondylitis, Ankylosing):ti,ab,kw	
3	(axial next (spondyloarthritis OR SpA)):ti,ab OR axSpA:ti,ab	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	(ixekizumab OR Taltz*):ti,ab,kw	Termer for intervention og komparator
6	(adalimumab OR Humira*):ti,ab,kw	
7	#5 OR #6	
8	#4 AND #7	Kombination population og lægemidler
9	("conference abstract" OR review):ti,pt	Eksklusionstermer
10	NCT*:au	
11	(clinicaltrials.gov OR trialsearch):so	
12	#9 OR #10 OR #11	
13	#8 NOT #12	Endelige søgning (afgrænses til Trials)

Feltkoder, CENTRAL

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type