

Medicinrådets anbefaling vedrørende secukinumab til behandling af non-radiogra- fisk aksial spondylartrit

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 20. april 2022

Dokumentnummer 136122

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Novartis

Lægemiddel Secukinumab (Cosentyx®)

Indikation Voksne patienter med aktiv non-radiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller påvist ved MR-scanning, som har responderet utilstrækkeligt på behandling med non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDer).

ATC-nummer L04AC10

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. juli 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 25. januar 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 3. februar 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 8. februar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 22. marts 2022

Rådets anbefaling 20. april 2022

Sagsbehandlingstid 85 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler secukinumab til patienter med ikke-radiografisk rygsøjlegigt (non-radiografisk aksial spondylartrit, nr-axSpA), som har utilstrækkelig effekt af non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Behandling med secukinumab kan dæmpe patienternes smerter og inflammation og hjælpe til at bevare patientens funktionsevne.

Secukinumabs effekt og bivirkningsbyrde ser ud til at være sammenlignelig med den behandling, patienterne får i dag. Medicinerådet ligestiller derfor secukinumab med de øvrige biologiske lægemidler, der er godkendt til nr-axSpA.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet ved at bruge secukinumab til behandling af patienter med ikke-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis.

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). Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau. Rygsøjlegigt opdeles i to grupper: ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA).

I 2019 var der registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt (AS og nr-axSpA) i Danmark. I september 2021 var der registreret ca. 1.100 patienter med nr-axSpA, som var i behandling med biologiske lægemidler.

Secukinumab

Secukinumab er et fuldt humant antistof mod interleukin (IL) 17A. IL-17A er et proinflammatorisk cytokin, som tiltrækker immunforsvarets celler og fremmer inflammation og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, heriblandt rygsøjlegigt. Neutralisering af IL-17A har vist sig at hæmme de patologiske cellulære ændringer og nedsætte sygdomsaktiviteten hos patienter med rygsøjlegigt [1].

Secukinumab administreres subkutan, og den anbefalede dosis er 150 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelses dosis på 150 mg én gang om måneden [2]. Secukinumab gives, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [3]. Førstevalg af behandling er træning og fysioterapi og behandling med NSAIDer. Hvis der fortsat er betydelig sygdomsaktivitet, 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. Seks bDMARDs er på nuværende tidspunkt ligestillet til behandling af nr-axSpA.



Effekt og sikkerhed

Secukinumab er i denne vurdering sammenlignet med to af de ligestillede bDMARDs til behandling af nr-axSpA: adalimumab, som er nuværende førstevalg i lægemiddelrekommandationen, og ixekinumab, der, ligesom secukinumab, er et antistof mod IL-17A.

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem secukinumab og adalimumab eller ixekizumab, og vurderingen baserer sig på indirekte sammenligninger af lægemidlerne baseret på tre studier (PREVENT, ABILITY-1 og COAST-X), hvor hvert af de tre lægemidler sammenlignes med placebo. Alle tre studier var randomiserede, dobbeltblindede studier, der forløb over 12-52 uger. Studierne, der forløb over 52 uger, opgjorde data ved uge 16, som er brugt i sammenligningen.

Lægemidlernes effekt på sygdomsaktivitet, opgjort som andelen af patienter, der opnåede 40 % forbedring målt ved det sygdomsspecifikke effektmål Assessment of SpondyloArthritis international Society-kriterier (ASAS40), var det primære effektmål i alle tre studier. I PREVENT opnåede 41 % af patienterne ASAS40 i secukinumab-armen mod 29 % i placeboarmen (absolut forskel 12 %). I ABILITY-1 var den absolutte forskel mellem adalimumab og placebo 21 %, mens forskellen mellem ixekizumab og placebo i COAST-X var 16 %. Den indirekte sammenligning kunne ikke dokumentere forskel mellem lægemidlernes effekt, målt ved de sygdomsspecifikke effektmål ASAS40 og BASDAI50. Konfidensintervallerne for forskellene mellem lægemidlerne var meget brede, og sammenligningen af lægemidlernes effekt er derfor usikker.

I studierne sås ingen klinisk betydende ændring i livskvalitet målt ved sammenfatningen af den fysiske komponent af SF-36 ved interventionen sammenlignet med placebo.

I alle tre studier var der få uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør (1-2 %), ligesom der var få eller ingen alvorlige infektioner. Lægemidlernes bivirkningsprofiler blev hovedsageligt sammenlignet på baggrund af lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkninger er rapporteret på tværs af indikationer. For alle tre lægemidler er behandlingen forbundet med en øget forekomst af infektioner, og den hyppigst rapporterede bivirkning er infektioner i de øvre luftveje, mens alvorlige infektioner er sjældne. Hvad angår sværhedsgrad af bivirkninger og mulighed for at behandle bivirkningerne svarer secukinumabs, ixekizumabs og adalimumabs bivirkningsprofiler generelt til hinanden.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner secukinumab med hhv. adalimumab og ixekizumab.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. De antagelser, som Medicinerådet har lagt til grund for vurderingen, er de samme som i hovedanalysen fra virksomheden, hvor kun lægemiddelpriserne indgår.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 0-1.



Tabel 0-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med en tidshorisont på 18 måneder ved diskonterede tal (3,5 %)

	Lægemiddelomkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (secukinumab vs. komparator, DKK)
Secukinumab	■	-
Adalimumab	■	■
Ixekizumab	■	■

Modellens meget simple struktur, samt at både effekt, bivirkninger, administration og monitorering antages at være ens for alle lægemidlerne, betyder, at der er få usikkerheder i modellen.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	8
1. Baggrund	10
1.1 Problemstilling	10
1.2 Rygsøjlegigt	10
1.3 Secukinumab	11
1.4 Nuværende behandling	12
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	13
2.1 Litteratursøgning	13
2.2 Kliniske studier	14
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	20
2.4 Population	21
2.5 Intervention	22
2.6 Komparator	22
2.7 Effektmål	23
2.8 Sammenligning af effekt	23
2.9 Sammenligning af sikkerhed	30
2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
3. Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1 Metode, model og antagelser	32
3.2 Analyseperspektiv	32
3.3 Omkostninger i omkostningsanalysen	32
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse	33
3.5 Resultater	33
4. Budgetkonsekvenser	35
5. Diskussion	35
6. Referencer	37
7. Sammensætning af fagudvalg	39
8. Versionslog	41



9. Bilag	42
Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	42

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 39.



Begreber og forkortelser

AS:	Ankyloserende spondylitis
ASAS:	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASDAS:	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
Ax-SpA:	Aksial spondylartrit
BASDAI:	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI:	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
bDMARD:	Biologisk DMARD
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	Konventionel DMARD
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IBD:	Inflammatorisk tarmsygdom (<i>Inflammatory bowel disease</i>)
IgG1:	Immunoglobulin G1
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MR:	Magnetisk resonans
Nr-axSpA:	Non-radiografisk aksial spondylartrit
NSAID:	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
NY:	New York
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Com-parator and Outcome</i>)



PP:	<i>Per Protocol</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFi:	<i>Tumor Necrosis Factor inhibitor</i>



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

I denne vurdering tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af secukinumab til behandling af patienter med ikke-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA). Indikationen har været godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) siden 28. april 2020. Vurderingen er baseret på en ansøgning fra Novartis.

1.2 Rygsøjlegigt

Rygsøjlegigt eller aksial spondylartrit (axSpA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, som primært viser sig ved smerter og stivhed i rygsøjlen og leddene mellem korsbenet og hoftebenene i bækkenet (sacroiliacaleddene), særligt om morgenen eller om natten. Smerterne er tilbagevendende og mindskes ved bevægelse. Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau.

Sygdommen er især karakteriseret ved inflammation, hvor sener, ledbånd og ledkapsler hæfter på knoglerne [4,5]. 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 [6]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd og hos yngre (< 45 år) [5]. Sygdommen er kendetegnet ved varierende grad af inflammation påvist radiologisk eller ved magnetisk resonans (MR) scanning [7].

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) [5]. Regnbuehindebetændelse ses hos ca. 30-40 % af patienterne med rygsøjlegigt og inflammatorisk tarmsygdom hos ca. 6 % [7].

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) [8]. Ved nr-axSpA er radiologiske fund ikke obligatoriske, og patienterne diagnosticeres med nr-axSpA, hvis de opfylder ASAS' (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) kriterier for axSpA [9], men ikke opfylder de modificerede NY-kriterier for AS [5,7]. 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 [7].

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 [5].

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. Diagnostiseringen 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 [5].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 4.100 patienter i behandling for rygsøjlegigt, hvoraf ca. 2.270 var i behandling med biologiske lægemidler [10]. I september 2020 og 2021 var der registreret hhv. 2309 patienter og 2631 patienter i biologisk behandling [11]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne har AS, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA.

1.3 Secukinumab

Secukinumab (Cosentyx) er et fuldt humant monoklonalt immunoglobulin G1 (IgG1)/ κ antistof mod interleukin (IL) 17A. Secukinumab binder til IL-17A, og neutraliserer aktiviteten af dette cytokin [12]. 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 [1].

Secukinumab har følgende indikation til nr-axSpA hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA):

Secukinumab er indiceret til behandling af aktiv nonradiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning hos voksne, der har udvist utilstrækkelig respons på non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Secukinumab har herudover EMA-indikation til plaque psoriasis hos voksne, pædiatrisk plaque psoriasis, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis (AS) [2]. Secukinumab har ikke været behandlet i Medicinrådets proces for nye lægemidler til disse andre indikationer, men indgår i følgende lægemiddelrekommandationer og behandlingsvejledninger:

- Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis [13].
- Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling til psoriasisartrit [14].
- Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af aksiale spondylartropatier (gældende til 31. marts 2022) [15].



Secukinumab administreres subkutant, og den anbefalede dosis er 150 mg i uge 0, 1, 2, 3 og 4, efterfulgt af en vedligeholdelses dosis på 150 mg én gang om måneden [2]. Secukinumab administreres som monoterapi og gives, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres. Ved behandling af psoriasisartrit er den anbefalede dosis 300 mg én gang om måneden, ligesom dosis ved behandling af AS kan øges til 300 mg én gang om måneden, baseret på klinisk respons [2].

Secukinumab er ikke et orphan drug, og har ikke været igennem Accelerated Assessment i EMA.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer, som beskrevet i afsnit 1.1. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt eventuel medicinsk behandling kan påbegyndes [10]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [3].

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 NSAIDer. Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af rygsøjlegigt med konventionelle *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARD), men perifere ledmanifestationer ved nr-axSpA kan behandles med csDMARDs [5].

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. Patienter med forhøjet CRP har erfaringsmæssigt bedre effekt af biologisk behandling end patienter med CRP i normalområdet [5].

Jf. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins (RADS) behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier (aksial SPA) er fem lægemidler ligestillet til behandling af biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med nr-axSpA uden uveitis og inflammatorisk tarmsygdom (IBD) [16]. Medicinrådet har desuden behandlet ixekizumab til nr-axSpA og ligestillet lægemidlet med de øvrige lægemidler i RADS' behandlingsvejledning. Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af nr-axSpA:

- adalimumab
- certolizumab
- etanercept



- golimumab
- infliximab
- ixekizumab

Infliximab har ikke indikation til nr-axSpA, men er medtaget i RADS' behandlingsvejledning med baggrund i den mangeårige kliniske erfaring med behandling med infliximab til nr-axSpA [16].

RADS' behandlingsvejledning har været gældende siden 1. februar 2017, og klinisk praksis følger behandlingsvejledningen [16]. Den 27. august 2021 har Medicinrådet besluttet, at Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af aksiale spondylartropatier, der er godkendt på baggrund af RADS' behandlingsvejledning, ikke længere opdateres, når den nuværende prisaftale udløber (31. marts 2022) [17].

I den hidtidige lægemiddelrekommandation for aksiale spondylartropatier er førstevalget af biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, og der er god klinisk erfaring med dette lægemiddel [15]. 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 [5]. IL-17-hæmning er kontraindiceret hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, da der er rapporteret om nye udbrud eller forværring af inflammatorisk tarmsygdom ved behandling med IL-17-hæmmere [2,18].

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

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 12. oktober 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af secukinumab sammenlignet med adalimumab og ixekizumab ved behandling af nr-axSpA. Litteratursøgningen resulterede i tre publikationer, der omhandler tre forskellige studier. Der blev ikke fundet direkte sammenlignende studier mellem lægemidlerne. Alle tre studier sammenligner lægemidlerne med placebo. Et studie sammenligner secukinumab og placebo, et studie sammenligner adalimumab og placebo og et studie sammenligner ixekizumab og placebo.

Medicinrådet accepterer litteratursøgningen.

2.2 Kliniske studier

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

Tablet 2-1. Oversigt over inkluderede studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primært effektmål	Sekundære effektmål	Kilder
PREVENT [NCT02696031]	Voksne, biologisk behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter med nr-axSpA, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante overfor NSAID.	Secukinumab	Placebo	Andelen af patienter, der opnåede ASAS40 ved uge 16 og 52.	ASAS5/6-response (20 % forbedring i 5 ud af 6 domæner) ved uge 16, ASAS20-response ved uge 16, ASAS delvis <i>remission</i> ved uge 16, ændring i BASDAI fra baseline ved uge 16, BASDAI50 respons (50 % fald i BASDAI-respons) ved uge 16 og 52, ændring i hsCRP-niveau ved uge 16, ændring i BASFI ved uge 16, sacroiliacaled-ødem påvist ved MR ved uge 16, inaktiv sygdom målt ved ASDAS-CRP ved uge 52, ændring i SF-36 fysiske komponent ved uge 16, ændring i livskvalitet målt ved Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) ved uge 16.	Deodhar et al., Arthritis & Rheumatology, 2021 [19] EPAR og produktresumé [2,12]
ABILITY-1 [NCT00939003]	Voksne, biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante overfor NSAID.	Adalimumab	Placebo	Andelen af patienter, der opnåede ASAS40 ved uge 12.	BASDAI50-respons ved uge 12, ændring fra baseline i BASDAI ved uge 12, ASAS20-respons ved uge 12, ASAS5/6-respons ved uge 12, ændring fra baseline i ASDAS ved uge 12, ændring fra baseline i BASFI ved uge 12, ændring i CRP (mg/L) ved uge 12, ændring fra baseline i SPARCC MR SI- og spinal-score ved uge 12, ændring fra baseline i livskvalitet målt ved HAQ-S ved uge 12, ændring fra	Sieper et al., Annals of the Rheumatic Diseases 2013 [20] EPAR og produktresumé [21,22]

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primært effektmål	Sekundære effektmål	Kilder
					baseline i livskvalitet målt ved short form 36 (SF-36) ved uge 12 og sikkerhed.	
COAST-X [NCT02757352]	Voksne biologisk behandlingsnaive patienter med nr-axSpA, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante overfor NSAID.	Ixekizumab	Placebo	Andelen af patienter, der opnåede ASAS40 ved uge 16 og 52.	BASDAI50-respons ved uge 16, ændring fra baseline i BASDAI ved uge 16 og 52, ASDAS < 2,1-respons (lav sygdomsaktivitet) ved uge 16 og 52, ændring fra baseline i ASDAS ved uge 16 og 52, livskvalitet målt ved SF-36 ved uge 16 og 52, ændring fra baseline i SPARCC sacroiliacaled-score ved uge 16 og 52, ændring fra baseline i BASFI ved uge 16 og 52, ændring i CRP-koncentration (mg/L) ved uge 16 og 52 og sikkerhed.	Deodhar et al., Lancet 2020 [23] EPAR og produktresumé [1,18] Medicinerådets vurdering vedrørende ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt [24]

Ansøgningen baserer sig på de tre publikationer Deodhar et al., 2021, Sieper et al., 2013 og Deodhar et al., 2020, hvor effektmål er opgjort ved uge 12 eller 16. I publikationerne Deodhar et al., 2021 og Deodhar et al., 2020 er effektmål også opgjort ved uge 52, og Medicinerådet har suppleret med disse data. Derudover har Medicinerådet suppleret med EMAs EPAR og produktresuméer for secukinumab, adalimumab og ixekizumab.

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor antagelsen er, at der ikke er effektforskel mellem lægemidlerne.

2.2.1 PREVENT

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

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

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

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

2.2.2 ABILITY-1

ABILITY-1 er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo hos biologisk behandlingsnaive voksne patienter med aktiv nr-axSpA. Patienterne opfyldte ASAS-kriterierne for axSpA, men ikke modificerede NY-kriterier for AS, og havde utilstrækkeligt respons på eller intolerance eller kontraindikation overfor NSAIDer. Patienter med nuværende eller tidligere psoriasis eller psoriasisartrit var ekskluderet fra studiet. Alle patienter var behandlingsnaive for biologiske lægemidler. Patienter kunne fortsætte behandling med NSAIDer, prednison (≤ 10 mg/dag), methotrexate (≤ 25 mg/uge), sulfasalazine (≤ 3 g/dag) og/eller hydroxychloroquine (≤ 400 mg/dag) eller azathioprine (≤ 150 mg/dag).

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

2.2.3 COAST-X

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

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 102), ixekizumab hver 4. uge (IXEQ4W, n = 96) eller placebo (n = 105). Derudover blev patienter i hver ixekizumab-arm randomiseret 1:1 til en startdosis på enten 80 eller 160 mg ixekizumab ved uge 0. Randomiseringen var stratificeret efter geografi samt MRI og CRP-status (MRI- og CRP-positiv, MRI-positiv og CRP-negativ, MRI-negativ og CRP-positiv). Studiet kørte over 52 uger, efterfulgt af en valgfri open-label-ekstensionsperiode på 2 år (COAST-Y-studiet). Det primære endepunkt blev opgjort både for uge 16 og uge 52 for at leve op til gældende regulatoriske krav i EU og USA. Den behandlende læge kunne fra uge 16 justere patienternes baggrundsmedicinering af ikke-biologisk behandling eller ændre behandling til open-label IXEQ2W eller en TNF-hæmmer (efter minimum 8 ugers behandling med open-label IXEQ2W), hvis deres sygdomsaktivitet krævede en behandlingseskalering.

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

2.2.4 Studiernes sammenlignelighed

I studiet PREVENT indgik både biologisk behandlingsnaive (90,3 %) og behandlingserfarne patienter, mens der i studierne COAST-X og ABILITY-1 kun indgik behandlingsnaive patienter. Medicinrådet vurderer dog ikke, at det har betydning for sammenligneligheden mellem studierne, da andelen af ikke-behandlingsnaive patienter var lav (9,7 %).

Baselinekarakteristika for patienter i PREVENT, ABILITY-1 og COAST-X kan ses i Tabel 2-3.

Tabel 2-2. Baselinekarakteristik for de inkluderede studier⁶

Studie	PREVENT		ABILITY-1		COAST-X	
Behandlingsarm	Secukinumab 150 mg hver fjerde uge med induktionsdosis (n=185)	Placebo (n=186)	Adalimumab 40 mg hver anden uge (n=91)	Placebo (n=94)	Ixekizumab 80 mg hver fjerde uge (n=96)	Placebo (n=105)
Alder, år	39.10 ± 11.45	39.30 ± 11.47	37.6 ± 11.3	38.4 ± 10.4	40.9 ± 14.5	39.9 ± 12.4
Mænd, (%)	80 (43.2)	91 (48.9)	44 (48)	40 (43)	50 (52)	44 (42)
Kaukasisk, (%)	176 (95.1)	167 (89.8)	91 (100)	91 (97)	80 (83)	76 (73)
Time since diagnosis, mean ± SD years	2.75 ± 4.63	2.96 ± 5.01	2.7 ± 4.2	3.0 ± 3.8		
Sygdomsvarighed, år	8.72 ± 9.27	8.39 ± 8.34	10.1 ± 9.0	10.1 ± 8.8	11.3 ± 10.7	10.1 ± 8.3
HLA-B27 positive, antal (%)	136 (73.5)	129 (69.4)	75 (82)	70 (74)	77 (74)	73 (72)
Patienter med CRP > 5 mg/L*, (%)	104 (56.2)	105 (56.5)	36 (40)	36 (38)	55 (57)	57 (54)
Baseline CRP, mg/L	13.17 ± 27.21	10.76 ± 21.34	6.8 ± 11.8	7.6 ± 10.2	12.4 ± 18.0	14.3 ± 24.4
Tidligere eller nuværende inflammation i SI-led påvist med MR-scanning (%)	132 (71.4)	139 (74.7)			66 (79)	78 (75)
TNFi-naive, antal (%)	164 (88.6)	171 (91.9)	91 (100)	94 (100)	96 (100)	105 (100)
Samlet rygsmerte (0–100-mm VAS)	73.30 ± 13.02	70.90 ± 12.52	69 ± 18	70 ± 17		
BASDAI score ved baseline	7.08 ± 1.33	6.76 ± 1.24	6.4 ± 1.5	6.5 ± 1.6	7.0 ± 1.5	7.2 ± 1.5
BASFI score ved baseline	6.24 ± 2.04	5.89 ± 1.90	4.5 ± 1.9	4.9 ± 2.3	6.4 ± 2.1	6.7 ± 2.0

Studie	PREVENT		ABILITY-1		COAST-X	
Behandlingsarm	Secukinumab 150 mg hver fjerde uge med induktionsdo- sis (n=185)	Placebo (n=186)	Adali- mumab 40 mg hver an- den uge (n=91)	Placebo (n=94)	Ixekizu- mab 80 mg hver fjerde uge (n=96)	Placebo (n=105)
ASDAS-CRP score ved baseline	3.70 ± 0.87	3.49 ± 0.81	3.2 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.8 ± 0.8	3.8 ± 0.9
Modtager NSAIDer ved baseline, antal (%)	154 (83.2)	156 (83.9)	72 (79)	74 (79)	81 (84)	96 (91)
Modtager DMARDs ved baseline**, antal (%)			17 (19)	16 (17)		
Modtager MTX ved baseline, antal (%)	17 (9.2)	23 (12.4)			17 (18)	17 (16)
Modtager sulfa- salazine ved baseline, antal (%)	29 (15.7)	29 (15.6)			23 (24)	21 (20)
Modtager steroid-be- handling ved baseline, antal (%)	14 (7.6)	17 (9.1)			8 (8)	14 (13)

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

* High sensitivity CRP blev brugt i PREVENT.

** MTX and sulfasalazine.

Andelen af patienter, der er i eksisterende behandling med NSAIDer, er sammenlignelig mellem studierne, mens flere patienter i PREVENT og COAST-X samtidig behandles med csDMARDs (MTX og sulfasalazine) sammenlignet med ABILITY-1. Medicinrådet vurderer, at baggrundsmedicineringen har mindre betydning for effekten af de biologiske lægemidler.

Flere patienter i PREVENT og COAST-X (54-57 %) havde forhøjet CRP (> 5 mg/L) sammenlignet med patienterne i ABILITY-1 (38-40 %), ligesom det gennemsnitlige CRP-niveau i PREVENT og COAST-X var højere end i ABILITY-1. Patienter med forhøjet CRP har erfaringsmæssigt bedre effekt af biologisk behandling (TNFi) end patienter med CRP i normalområdet, og det kan have en mindre indvirkning på resultaterne [5].

Øvrige baselinekarakteristika adskiller sig ikke mellem studierne.

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 2-3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Popula- tion	Voksne patienter med aktiv nr-axSpA med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning, som har utilstrækkeligt respons på NSAIDer.	Populationen er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret antagelser om den danske patientpopulation.
Interven- tion	Secukinumab 150 mg subkutant i uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af en månedlig vedligeholdelsesdosis på 150 mg [2]. Behandlingen fortsætter, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.		
Kompa- rator	Adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge. Ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) subkutant ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge.	Adalimumab er en TNFi, som var førstevalg i den tidligere lægemiddelrekommendation for nr-axSpA. Ixekizumab er ligesom secukinumab en IL-17-hæmmer, som er anbefalet af Medicinrådet til indikationen. Medicinrådet accepterer de valgte komparatorer.	
Effekt- mål	Andel patienter, der opnår ASAS40 ved uge 12-16. Andel patienter, der opnår BASDAI50 ved uge 12-16. Livskvalitet ved SF-36 – fysiske	De valgte effektmål er anerkendte effektmål til vurdering af sygdomsaktivitet i studier vedrørende nr-axSpA. Tidshorizonten på hhv. 12 og 16 uger er kort, da nr-axSpA er en kroniske sygdom. Medicinrådet har derfor suppleret med data for	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i, at effekt og sikkerhed af lægemidlerne er sammenlignelige, baseret på gennemgangen af de beskrevne effektmål.

Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
komponent ved uge 12-16.	uge 52 for at vurdere langtidseffekten.	
Uønskede hændelser, herunder andelen af patienter, der oplever alvorlige infektioner, alvorlige bivirkninger og behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved uge 12, 16 eller 20.	Medicinrådet accepterer de valgte effektmål.	
Andel patienter, der ophørte med behandling uanset årsag ved uge 12, 16 eller 24.		

2.4 Population

Populationen består af patienter med aktiv nr-axSpA med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning hos voksne, der har udvist utilstrækkelig respons på NSAID. Dette er i overensstemmelse med EMAs indikation og populationen i de kliniske studier.

Patientkarakteristika afviger ikke væsentligt fra den relevante danske patientpopulation.

Medicinrådets vurdering

Populationen er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis vil nogle patienter have været behandlet med TNFi eller andre biologiske lægemidler, mens andre vil være behandlingsnaive. I PREVENT-studiet af secukinumab indgår 9,7 % TNFi-erfarne patienter, mens ABILITY-1 og COAST-X kun involverer behandlingsnaive patienter. Studiepopulationen i PREVENT-studiet er i bedre overensstemmelse med dansk klinisk praksis, men ved sammenligning af lægemidler vil det være bedst med identiske studiepopulationer. I PREVENT indgår de behandlingserfarne patienter ikke i opgørelsen af det primære effektmål ASAS40.

Medicinrådet accepterer populationen.

2.5 Intervention

Secukinumab administreres subkutant med induktionsdosis i uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af en månedlig vedligeholdelsesdosis på 150 mg. Behandlingen med secukinumab fortsættes, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.

I PREVENT-studiet indgår to forskellige doseringer – 150 mg med og uden induktionsdosis. I den indirekte sammenligning indgår kun den godkendte dosering med induktionsdosis.

Medicinerådets vurdering

I dansk klinisk praksis vil den EMA-godkendte dosering på 150 mg månedligt med induktionsdosis i uge 0, 1, 2, 3 og 4 anvendes.

2.6 Komparator

Flere biologiske lægemidler anvendes til behandling af nr-axSpA (se afsnit 1.4).

TNF-hæmmeren adalimumab er førstevalg til behandling af nr-axSpA i Medicinerådets lægemiddelrekommandation¹. Adalimumab 40 mg administreres subkutant hver anden uge [7].

Ixekizumab er ligesom secukinumab en IL-17-hæmmer. Ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) administreres subkutant ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge.

Ixekizumab er tidligere blevet vurderet af Medicinerådet til behandling af nr-axSpA og ligestillet med de øvrige lægemidler inkl. adalimumab i RADS' behandlingsvejledning [24].

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

I COAST-X-studiet indgår to forskellige doseringer af ixekizumab. Kun den godkendte dosering hver fjerde uge indgår i den indirekte sammenligning med secukinumab.

Der anvendes i COAST-X også to forskellige startdoser. Ansøgers analyser er udført for den samlede gruppe af patienter i armen på trods af de to randomiserede startdoser (hhv. 80 mg og 160 mg). Dette finder Medicinerådet acceptabelt, da det er vist, at effekten er uafhængig af startdosis [25].

Medicinerådets vurdering

Adalimumab er førstevalg ved behandling af nye nr-axSpA patienter i Danmark, og der er god klinisk erfaring med behandlingen. Adalimumab anvendes i den EMA-godkendte dosering 40 mg hver anden uge. Medicinerådet vurderer, at adalimumab er en relevant komparator.

Ixekizumab er anbefalet som standardbehandling til nr-axSpA af Medicinerådet og anvendes i den EMA-godkendte dosering med 160 mg i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver fjerde

¹ gældende til 31. marts 2022

uge. Der er begrænset klinisk erfaring med at anvende ixekizumab til behandling af nr-axSpA, fordi ixekizumab kun har haft indikation til nr-axSpA patienter siden 2. juni. 2020. Da ixekizumab og secukinumab har samme virkningsmekanisme, vurderer Medicinrådet, at det er relevant, at ixekizumab også indgår som komparator.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparatorer.

2.7 Effektmål

Valg af effektmål følger Medicinrådets vurdering af ixekizumab til nr-axSpA. Sygdomsaktivitet vurderes ved effektmålene ASAS40 og BASDAI50.

Data for effekt er opgjort ved uge 16 for secukinumab og ixekizumab og ved uge 12 for adalimumab. Da effekten af både secukinumab og ixekizumab var stabil mellem uge 12 og 16 i PREVENT og COAST-X-studierne, er denne forskel mellem studierne acceptabel og ikke af betydning for sammenligningen.

Sikkerhedsdata er opgjort ved uge 12 for adalimumab, uge 16 for ixekizumab og uge 20 for secukinumab, med undtagelse af effektmålet "behandlingsophør uanset årsag", der er opgjort ved uge 24.

Medicinrådets vurdering

De valgte effektmål er anerkendte effektmål til vurdering af sygdomsaktivitet i studier vedrørende nr-axSpA.

Medicinrådet vurderer, at en tidshorisont på 12-16 uger kan anvendes til at vurdere lægemidlernes effekt på kort sigt og til sammenligning af lægemidlernes effekt. Baseret på klinisk erfaring med lægemidler indenfor området forventer Medicinrådet ikke, at man vil se betydelig yderligere effekt af behandlingen efter 12-16 uger. Tidshorisonten er kort, når man tager i betragtning, at sygdommen er livslang, hvorfor Medicinrådet supplerer med data efter 52 ugers behandling, hvor det er muligt, for at se om effekten er vedvarende.

Medicinrådet accepterer, at sikkerhedsdata er opgjort for uge 20 og 24 for secukinumab, da data med længere opfølgningstid er at foretrække ved vurdering af bivirkninger.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af effektmål og tidshorisont. Medicinrådet sammenligner lægemidlernes effekt efter 12-16 uger og supplerer med langtidsdata, hvor det er muligt.

2.8 Sammenligning af effekt

2.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har ikke identificeret direkte sammenlignende studier (head-to-head studier) af secukinumab og adalimumab eller af secukinumab og ixekizumab. Ansøger har i stedet

lavet indirekte sammenlignende analyser på baggrund af PREVENT, ABILITY-1 og COAST-X-studierne ved brug af en generel lineær model.

Forskelle i forbedring af livskvalitet, målt ved SF-36, blev beregnet ved brug af Buchers metode.

Sikkerheden af lægemidlerne er udover den kvantitative opgørelse sammenlignet ved en narrativ gennemgang af sikkerhedsdata ud fra de tilgængelige produktresuméer.

Medicinerådets vurdering af ansøgers analyse

Den indirekte sammenligning ved brug af en generel lineær model og Buchers metode er i henhold til Medicinerådets metoder. Medicinerådet accepterer ansøgers analyse, og Medicinerådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

2.8.2 ASAS40

Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS-kriterier, 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).

Studiet PREVENT viste, at der ved behandling med secukinumab var en forbedring på 12,09 % i andelen af patienter, der opnåede ASAS40 sammenlignet med placebo (Tabel 2-4). Effektmålet er opgjort for de behandlingsnaive patienter i studiet (88,8 % af patienterne i secukinumab-gruppen og 91,9 % af patienterne i placebogruppen). ABILITY-1 viste, at der var en forbedring på 21,37 % i andelen af patienter, der opnåede ASAS40 ved behandling med adalimumab sammenlignet med placebo. I COAST-X var der ved behandling med ixekizumab en forbedring på 16,09 % i andelen af patienter, der opnåede ASAS40 sammenlignet med placebo (Tabel 2-4)). Andelen af patienter, der opnåede ASAS40 i hver studiearm, kan ses i Tabel 2-4.

Tabel 2-4. ASAS40 responsrate ved uge 12 eller 16

	Responsrate (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ risiko (95% CI)
Secukinumab	41,46 % (33,98 % - 49,46 %)	12,09 % (1,90 % - 21,96 %)	1,41 (1,05 - 1,89, p = 0,02)
Placebo	29,24 % (22,80 % - 36,88 %)		
Adalimumab	36,3 % (26,44 % - 47,01 %)	21,37 % (8,85 % - 33,15 %)	2,43 (1,40 - 4,24, p < 0,001)

	Responsrate (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ risiko (95% CI)
Placebo	14,89 % (8,38 % - 23,73 %)		
Ixekizumab	35,42 % (26,29 % - 46,03 %)	16,09 % (3,85 % - 27,85 %)	1,82 (1,14 - 2,90, p = 0,01)
Placebo	19,05 % (12,58 % - 28,42 %)		

De indirekte sammenligninger af secukinumab, adalimumab og ixekizumab ses af Tabel 2-5. Sammenligningen mellem lægemidlerne viser ingen statistisk signifikant forskel mellem secukinumab vs. adalimumab og ixekizumab vedr. ASAS40.

Tabel 2-5. Forskel mellem lægemidler i andelen af patienter, der opnår ASAS40

Sammenligning mellem lægemidler	Absolut forskel i % (95 % CI)	Relativ risiko (95 % CI)
Secukinumab vs. Adalimumab	-21,22 %-point (-35,03 - 4,67)	0,58 (0,31 - 1,09, p = 0,09)
Secukinumab vs. Ixekizumab	-4,15 %-point (-20,00 - 11,71)	0,76 (0,44 - 1,34, p = 0,35)

Ved uge 52 var ASAS40-responset i PREVENT-studiet 33,5 % i secukinumab-armen og 19,4 % i placeboarmen (p = 0,0021). Ved uge 52 var data opgjort for både TNFi-naive og TNFi-erfarne patienter. I COAST-X-studiet havde 30 % af patienterne i ixekizumab-armen og 13 % i placebo-armen ASAS40-respons ved uge 52. For secukinumab og ixekizumab er ASAS40-responset en smule lavere efter 52 uger for både interventions- og placeboarmen.

Den randomiserede del af ABILITY-1 strakte sig kun over 12 uger, og data fra uge 52 kan ikke opgøres i en sammenligning med placebo. Baseret på klinisk erfaring anses ASAS40-reponset for at være stabilt efter 1 års behandling med adalimumab.

Medicinrådets vurdering

Der er stor forskel i respons mellem placebo-grupperne i de tre studier (14,89 % i ABILITY-1-studiet mod 29,24 % i PREVENT-studiet). Denne forskel bidrager med usikkerhed til sammenligningerne mellem studierne. Medicinrådet vurderer, at de forskelle, der er mellem studierne, kan have haft en mindre betydning for placebo-responset. Det er dog ikke muligt præcist at udpege, hvilke forskelle der har haft betydning, da Medicinrådet ikke har identificeret afgørende forskelle i de sammenlignede studier. Forskellen i placebo-respons kan også til dels være drevet af tilfældigheder, da der er tale om et binært effekt mål.

Konfidensintervallerne for forskellene mellem secukinumab vs. adalimumab og ixekizumab er meget brede, hvilket gør sammenligningen af lægemidlernes effekt usikker. De brede konfidensintervaller rummer mulighed for, at secukinumab kan have både bedre og dårligere effekt end både adalimumab og ixekizumab. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke dokumenteres, at der er forskel i lægemidlernes effekt på andelen af patienter, der opnår ASAS40.

2.8.3 BASDAI50

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 $\geq 50\%$.

Studiet PREVENT viste, at der ved behandling med secukinumab var en forbedring på 16,16 % i andelen af patienter, der opnåede BASDAI50 sammenlignet med placebo (Tabel 2-6). Effektmålet er opgjort for ITT-populationen. ABILITY-1 viste, at der ved behandling med adalimumab var en forbedring på 20,27 % i andelen af patienter, der opnåede BASDAI50 sammenlignet med placebo, mens der i COAST-X var en forbedring på 16,68 % i andelen af patienter, der opnåede BASDAI50 ved behandling med ixekizumab sammenlignet med placebo (Tabel 2-6). Andelen af patienter, der opnåede BASDAI50 i hver studiearm, kan ses i Tabel 2-6.

Tabel 2-6. BASDAI50 responsrate ved uge 12 eller 16

	Responsrate (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ risiko (95% CI)
Secukinumab	37,30 % (30,48 % - 44,79 %)	16,16 % (6,95 % - 25,00 %)	1,76 (1,26 - 2,45, p=0,001)
Placebo	20,97 % (15,66 % - 27,83 %)		
Adalimumab	35,17 % (25,44 % - 45,88 %)	20,27 % (7,83 % - 32,04%)	2,36 (1,35 - 4,13, p=0,002)
Placebo	14,89 % (8,39 % - 23,73 %)		
Ixekizumab	31,25 % (22,61 % - 41,80 %)	16,68 % (5,13 % - 27,89 %)	2,12 (1,24 - 3,62, p=0,01)
Placebo	14,29 % (8,80 % - 23,15 %)		

De indirekte sammenligninger af secukinumab, adalimumab og ixekizumab kan ses af Tabel 2-7. Sammenligningerne mellem secukinumab vs. adalimumab og ixekizumab viste ingen statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne.

Tabel 2-7. Forskel mellem lægemidler i andelen af patienter, der opnår BASDAI50

Sammenligning mellem lægemidler	Forskel i % (95 % CI)	Relativ risiko (95 % CI)
Secukinumab vs. Adalimumab	-10,29 %-point (-25,33 - 18,56)	0,75 (0,39 - 1,44, p = 0,3941)
Secukinumab vs. Ixekizumab	-0,64 %-point (-15,25 - 13,98)	0,81 (0,43 - 1,56, p = 0,53)

Ved uge 52 var BASDAI50-responset i PREVENT-studiet 30,8 % i secukinumab-armen og 19,9 % i placeboarmen (p = 0,0056). Der foreligger ikke data for BASDAI50 ved uge 52 for ixekizumab eller adalimumab.

Medicinerådets vurdering

Konfidensintervallerne for forskellene mellem secukinumab vs. adalimumab og ixekizumab er meget brede, hvilket medfører stor usikkerhed omkring sammenligningens resultat. Sammenligningerne rummer mulighed for, at secukinumab kan have både bedre og dårligere effekt end adalimumab og ixekizumab, målt ved effektmålet BASDAI50. Ud fra de tilgængelige data er der ikke dokumenteret en forskel mellem secukinumab og komparatorerne.

2.8.4 Livskvalitet

Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau, og behandlingsmålet ved behandling af nr-axSpA er bl.a. at forbedre patienternes livskvalitet.

SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorere kan opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet. For patienter med kronisk leddegigt er den mindste klinisk relevante forskel, for den sammenfattede score for den fysiske komponent i et studie, rapporteret som en forskel på 7,2 point fra baseline [26].

Ansøger har indsendt data for den sammenfattede score for den fysiske komponent (Tabel 2-8). For alle tre lægemidler ses det, at behandling med lægemidlerne giver en statistisk signifikant forbedring i den fysiske komponent af SF-36 i forhold til placebo.

Tabel 2-8. Ændring fra baseline i SF-36 score for den fysiske komponent

	Responstrate (LSM ± SE)	Gennemsnitlig forskel (LSM ± SE)
Secukinumab	5,71 ± 0,68	2,78 ± 0,98, (95 % CI: 0,85 - 4,70, p = 0,005)
Placebo	2,93 ± 0,71	
Adalimumab	5,5*	3,0 (p=0,001)

	Responsrate (LSM ± SE)	Gennemsnitlig forskel (LSM ± SE)
Placebo	2,0*	
Ixekizumab	8,06 ± 0,81	
Placebo	5,21 ± 0,80	2,85 ± 1,14 (p = 0,012)

LSM ± SE = Least square mean ± standard error.

* Konfidensintervaller/SE/SEM var ikke tilgængelige.

Der er ikke foretaget en sammenligning ved Buchers metode mellem secukinumab og adalimumab, da konfidensintervaller SE eller SEM ikke var tilgængelige for resultaterne for adalimumab. Punktestimaterne for den gennemsnitlige ændring fra baseline for den fysiske komponent af SF-36 for secukinumab og adalimumab ligger tæt på hinanden og tyder derfor ikke på, at der er en forskel. Den indirekte sammenligning af secukinumab og ixekizumab kan ses af Tabel 2-9. Der er ikke statistisk signifikant forskel på den gennemsnitlige ændring fra baseline i den fysiske komponent af SF-36 mellem secukinumab og ixekizumab. Den absolutte forskel er tæt på 0.

Tabel 2-9. Forskel mellem lægemidler i SF-36-score – den fysiske komponent

Sammenligning mellem lægemidler	Forskel i % (95 % CI)
Secukinumab vs. Adalimumab	Ikke beregnet*
Secukinumab vs. Ixekizumab	-0,07 %-point (-3,02 - 2,88, p = 0,96)

* Forskel mellem lægemidlerne er ikke beregnet, da konfidensintervaller/SE/SEM ikke var tilgængelige for resultaterne for adalimumab.

Der foreligger ikke data for livskvalitet for secukinumab eller adalimumab ved uge 52. I COAST-X var den gennemsnitlige ændring fra baseline for den fysiske komponent af SF-36 ved uge 52 8,92 ± 1,08 i ixekizumab-armen sammenlignet med 4,72 ± 1,25 i placebo-armen (p = 0,0115).

Medicinerådet vurdering

I alle studier er den gennemsnitlige ændring i livskvalitet sammenlignet med placebo lille, og Medicinerådet vurderer ikke, at ændringen har betydning for patienten. Medicinerådet vurderer ikke, at der er forskel mellem lægemidlernes effekt vedr. dette effektmål.

2.8.1 Behandlingsophør uanset årsag

Patienter kan ophøre med behandling, fordi de oplever for stor belastning af bivirkninger på grund af manglende effekt eller af andre årsager. Det er relevant at afdække forskelle i behandlingsophør uanset årsag, fordi det kan afspejle patienternes overordnede tilfredshed med behandlingen.

I PREVENT-studiet ophørte 5,41 % af patienterne behandlingen i secukinumab-armen i løbet af de første 24 uger, mens 5,91 % af patienterne ophørte behandlingen i placebo-armen. I ABILITY-1-studiet ophørte 4,40 % af patienterne i adalimumab-armen behandlingen, mens 2,13 % af patienterne ophørte behandlingen i placeboarmen i løbet af de første 12 uger. I COAST-X-studiet ophørte 1,04 % af patienterne i ixekizumab-armen og 7,62 % af patienterne i placeboarmen med behandling i løbet af de første 16 uger. Resultaterne for de enkelte arme, samt absolutte og relative forskelle, kan ses i Tabel 2-10.

Tabel 2-10. Andelen af patienter, der ophørte behandlingen uanset årsag

	Responsrate (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ risiko (95% CI)
Secukinumab	5,41 % (2,97 % - 10,28 %)	-0,50 % (-5,63 % - 4,61 %)	0,92 (0,42 - 2,04, p=1,00)
Placebo	5,91 % (3,34 % - 10,88 %)		
Adalimumab	4,40 % (1,77 % -12,10 %)	2,25 % (-4,19 % - 9,16 %)	1,72 (0,42 - 7,00, p=0,49)
Placebo	2,13 % (0,65 % - 8,87 %)		
Ixekizumab	1,04 % (0,25 % - 7,18 %)	-6,37 % (-13,34 % - 0,06 %)	0,24 (0,05 - 1,10, p=0,06)
Placebo	7,62 % (3,92 % - 15,37 %)		

De indirekte sammenligninger af secukinumab med adalimumab og ixekizumab kan ses af Tabel 2-11.

Tabel 2-11. Forskel mellem lægemidler i andelen af patienter, der ophører behandling uanset årsag

Sammenligning mellem lægemidler	Forskel i % (95 % CI)	Relativ risiko (95 % CI)
Secukinumab vs. Adalimumab	-2,78 %-points (-9,73 - 4,18)	0,44 (0,07 - 2,87, p = 0,39)
Secukinumab vs. Ixekizumab	6,07 %-points (-1,14% - 13,28 %)	6,69 (0,73 - 61,67, p = 0,09)

Medicinrådets vurdering

I alle tre studier ophørte få patienter med behandlingen, og Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydelige forskelle i behandlingsophør mellem studierne.

2.9 Sammenligning af sikkerhed

2.9.1 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

I PREVENT-studiet ophørte ingen patienter i secukinumab-armen behandlingen grundet uønskede hændelser ved uge 20, mens tre patienter i placebo-armen (1,61 % (0,58 % – 5,36 %)) ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser. I ABILITY-1-studiet ophørte to patienter behandlingen i adalimumab-armen (2,10 % (0,64 % – 8,77 %)) ved uge 12 og en patient i placeboarmen (1,03 % (0,25 % – 7,11 %)). I COAST-X-studiet ophørte ingen patienter i ixekizumab-armen behandlingen grundet uønskede hændelser ved uge 16, mens to patienter i placebo-armen ophørte behandlingen (1,92 % (0,59 % – 8,05 %)).

Medicinrådets vurdering

Der var kun få hændelser i hvert studie, og sammenligningen mellem studierne er forbundet med usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser for alle tre lægemidler, er lav.

2.9.2 Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner frygtes særligt af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression.

Ved uge 20 havde 0,54 % (0,13 % – 3,81 %) af patienterne (en patient) i secukinumab-armen i PREVENT-studiet oplevet en alvorlig infektion, mens ingen patienter i placeboarmen oplevede en alvorlig infektion. Ingen patienter i ABILITY-1 eller COAST-X oplevede alvorlige infektioner ved hhv. uge 12 og 16.

Medicinrådets vurdering

Da kun et enkelt tilfælde af alvorlig infektion blev rapporteret på tværs af de tre studier, er det ikke meningsfuldt at beregne forskelle mellem studierne. Medicinrådet vurderer ud fra det tilgængelige data, at forekomsten af alvorlige infektioner for alle tre lægemidler er lav.

2.9.3 Gennemgang af bivirkningsprofilen

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

Secukinumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infektioner i de øvre luftveje (nasopharyngitis og rhinitis). Øvrige almindelige bivirkninger er hovedpine, diarré og kvalme. Behandling med secukinumab er forbundet med øget forekomst af infektioner, bl.a. infektion i øvre luftveje og svampeinfektioner i mund og hud (oral eller kutan candidiasis). Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne, behandlet med secukinumab. Neutropeni blev observeret oftere hos patienter behandlet med secukinumab end hos

patienter behandlet med placebo. De fleste tilfælde var milde, forbigående og reversible. Neutropeni $<1,0 - 0,5 \times 10^9/L$ blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne behandlet med secukinumab. Ved behandling med secukinumab er der observeret sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner, og der er rapporteret om nye udbrud eller forværring af inflammatorisk tarmsygdom [2]. Medicinrådet understreger, at dette er alvorligt for patienten.

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 [18]. Medicinrådet understreger, at dette 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, herunder neutropeni, og pancytopeni), neurologiske (Guillain-Barré syndrom) og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmperforation, lungefibrose, Stevens-Johnson syndrom og dissemineret sklerose [22].

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet finder, at secukinumabs og ixekizumabs bivirkningsprofiler i høj grad er sammenlignelige i overensstemmelse med deres ensartede virkningsmekanisme. Hvad angår sværhedsgrad af bivirkninger og mulighed for at behandle bivirkningerne er secukinumab, ixekizumab og adalimumabs bivirkningsprofiler generelt tilsvarende.

2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Risiko for bias i studierne PREVENT, ABILITY-1 og COAST-X er lav. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) for de enkelte studier fremgår af bilag 1.

Lægemidlerne er sammenlignet ved indirekte sammenligninger. Estimerne for de enkelte sammenligninger har meget brede konfidensintervaller og er dermed usikre. Hvert lægemiddel er sammenlignet med placebo i ét enkelt studie indenfor denne indikation, og det er derfor sandsynligt, at nye studier vil kunne ændre konklusionen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

3.1 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, da de vurderer, at effekten og sikkerheden af secukinumab til behandling af patienter med nr-axSpA ikke er betydende forskellig fra behandling med komparatorerne (adalimumab og ixekizumab).

Den indsendte model er en simpel kohorte-model med en cykluslængde på én uge. Da der ikke antages at være forskel på effekten og bivirkninger mellem behandlingerne i analysen, modelleres dødelighed og livskvalitet ikke i modellen.

Medicinerådets vurdering af ansøgers modelantagelser

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.

3.2 Analyseperspektiv

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse har et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 18 måneder, da det var denne tidshorizont, Medicinerådet anvendte i omkostningsanalysen, udført i forbindelse med Medicinerådets vurdering af ixekizumab [24]. Da dødelighed ikke inkluderes i modellen, er behandlingens længde og tidshorizonten identiske.

Ansøger har herudover udført følsomhedsanalyser med alternative tidshorisonter.

Omkostninger diskonteres efter 1. år med 3,5 % i overensstemmelse med Medicinerådets metodehåndbog.

Medicinerådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

En gennemsnitlig behandlingens længde på 18 måneder vurderes at være i overensstemmelse med klinisk praksis for en gennemsnitlig patient med nr-axSpA, da nogen patienter vil have kortere behandlingens længde før præparatskift, og andre vil have længere.

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. analyseperspektivet.

3.3 Omkostninger i omkostningsanalysen

I omkostningsanalysen er der udelukkende inkluderet omkostninger til lægemidler. Ansøger har ekskluderet monitorerings-, administrations- og patientomkostninger samt omkostninger forbundet med bivirkninger og efterfølgende behandling, idet ansøger antager, at disse omkostninger ikke vil være betydende forskellige for secukinumab, adalimumab og ixekizumab.

Medicinerådets vurdering af ansøgers estimering af omkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af omkostninger.

3.3.1 Lægemedielomkostninger i omkostningsanalysen

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP), og den pakning, der har laveste pris pr. mg, er anvendt.

Ansøger baserer lægemiddeldoserne på de respektive lægemidlers produktresuméer (SmPC). Doser for de respektive lægemidler, som indgår i omkostningsanalysen, er:

- Secukinumab: 150 mg subkutan injektion i uge 0, 1, 2, 3, og 4, efterfulgt af 150 mg én gang månedligt
- Adalimumab: 40 mg subkutan injektion der administreres hver anden uge
- Ixekizumab: 160 mg subkutan injektion (givet som to 80 mg injektioner), efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) gældende pr. 1. april 2022, se Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Lægemedelpriser anvendt i omkostnings- og budgetkonsekvensanalysen, SAIP (1. april 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakke [DKK]	Kilde
Secukinumab	150 mg	2 stk.	██████	Amgros
Adalimumab	40 mg	2 stk.	██████	Amgros
Ixekizumab	80 mg	1 stk.	██████	Amgros

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har ikke fortaget ændringer.

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. ████████ DKK i Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning mellem secukinumab og adalimumab samt ████████ DKK ved sammenligning mellem secukinumab og ixekizumab. Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med en tidshorizont på 18 måneder ved diskonterede tal (3,5 %)

	Lægemiddelomkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (secukinumab vs. komparator, DKK)
Secukinumab	████	-
Adalimumab	████	████
Ixekizumab	████	████

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser med forskellige behandlingstider. Medicinrådet har ikke udarbejdet yderligere følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne præsenteret her er baseret på SAIP-priserne.

Tabel 3-3. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK, diskonteret med 3,5 %

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Sammenligning med adalimumab	Sammenligning med ixekizumab
Resultatet af hovedanalysen			████	████
Tidshorizont	12 måneder	Test af forskellige behandlingstider	████	████
	36 måneder	Test af forskellige behandlingstider	████	████
	60 måneder	Test af forskellige behandlingstider	████	████

4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vælger i denne sag ikke at præsentere en budgetkonsekvensanalyse. Ved en anbefaling af secukinumab vil lægemidlet blive ligestillet med adskillige andre lægemidler med samme indikation og indgå i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel secukinumab vil opnå over de næste fem år. Inden for gruppen af ligestillede lægemidler anbefales det, at regionerne anvender det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Da Medicinrådet allerede har anbefalet ixekizumab, som har samme virkningsmekanisme som secukinumab, som mulig standardbehandling til indikationen, forventes secukinumab kun at blive anvendt i begrænset omfang, hvis omkostningerne overstiger dem for ixekizumab. På baggrund af dette, vurderes en anbefaling af secukinumab kun at have begrænset indflydelse på budgetkonsekvensernes størrelse.

5. Diskussion

Medicinrådet vurderer, at effekt og sikkerhed af secukinumab til behandling af nr-axSpA er sammenlignelig med effekt og sikkerhed af adalimumab og ixekizumab. Vurderingen er foretaget på indirekte sammenligninger, da der ikke findes studier med direkte sammenligninger af lægemidlerne. Dette medfører en vis usikkerhed omkring resultaterne, og særligt i sammenligningen med adalimumab sås brede konfidensintervaller.

For effektmålene vedrørende sygdomsaktivitet (ASAS40 og BASDAI50) sås et større respons på placebo i studierne PREVENT og COAST-X i forhold til ABILITY-1. Der er ikke fundet specifikke forskelle i studiedesign eller de inkluderede patientpopulationer, som kan forklare forskellen i placeborespons mellem studierne. Mindre forskelle i studiedesign og baselinekarakteristik kan tilsammen have haft betydning for den observerede forskel.

Der er indrapporteret flere bivirkninger for adalimumab end for secukinumab og ixekizumab, men Medicinrådet vurderer, at dette er forventeligt, da adalimumab har været markedsført over en længere årrække end de øvrige lægemidler. Den kliniske erfaring med adalimumab er langt større end med secukinumab og ixekizumab, og alvorlige bivirkninger er sjældne i klinisk praksis.

I alle tre studier er alle patienter eller størstedelen af patienterne behandlingsnaive. I dansk klinisk praksis er TNF-hæmmeren adalimumab førstevalg til behandling af nr-axSpA, og i klinisk praksis vil behandling med secukinumab og ixekizumab primært anvendes til behandlingserfarne patienter. Studiernes evidens er derfor indirekte i forhold til den danske patientpopulation, og der mangler evidens for lægemidternes effekt hos behandlingserfarne patienter. I studier indenfor behandling af nr-axSpA og AS er det dog standard, at kun behandlingsnaive patienter indgår, og studierne design er velegnet til sammenligninger mellem lægemidler.

Der er begrænset evidens for sekventiel behandling med IL-17-hæmmere. Sekventiel behandling kan dog være nødvendigt hos enkelte patienter, hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder.

Secukinumab, ixekizumab og adalimumab administreres alle ved subkutan injektion. Et større interval mellem administrationerne kan være en fordel for nogle patienter.

6. Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Taltz.
2. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Cosentyx.
3. 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.
4. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3.
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. 2017;
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26.
8. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
9. 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.
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
11. DANBIO Dansk Reumatologisk Database. DANBIO sponsorreport 2020-2021 (fortrolig). 2021.
12. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Cosentyx. 2020.
13. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. 2021.
14. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit. 2022.
15. Medicinrådet. Lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af aksiale spondylartropatier (aksial SPA) - version 3.7. 2021.
16. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2016.
17. Medicinrådet. MEDICINRAADET.DK ANBEFALINGER OG VEJLEDNINGER

LÆGEMIDDELREKOMMANDATIONER AKSIALE SPONDYLARTROPATIER (AKSIAL SPA) - 3.7 (RADS) [internet]. Tilgængelig fra:
<https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemiddelrekommandationer/gigtsygdomme/aksiale-spondylartropatier/aksiale-spondylartropatier-aksial-spa-3-7-rads>

18. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Taltz.
19. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):110–20.
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.* 2013;72(6):815–22.
21. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Humira. 2012.
22. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Humira. 2020.
23. 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.* 2020;395(10217):53–64.
24. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt - Vers. 1. 2021.
25. 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.
26. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1783–9.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets 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
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. april 2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

Tabel 4. Vurdering af risiko for bias – PREVENT-studiet

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	Lav	Randomiseringen blev foretaget vha. interaktiv responsteknologi. Randomiseringen var stratificeret efter objektive tegn på inflammation (hsCRP-niveau over eller under 5 mg/L og MR-scanning-status (positiv eller negativ)) ved screening. Patienter blev randomiseret 1:1:1 til secukinumab 150 mg med induktionsdosis, secukinumab 150 mg uden induktionsdosis eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie, hvor investigator, site personel og patienter var blindede til den allokerede behandling frem til uge 52. Patienter, der var randomiseret til placebo eller secukinumab uden induktionsdosis modtog placebo på tidspunkterne for induktionsdosis, for at fastholde blindingen.</p> <p>Ved uge 20 kunne patienter med utilstrækkeligt respons skifte behandling til open-label secukinumab eller standardbehandling. Investigatorer, site personel og patienter forblev blindede i forhold til den oprindelige randomiserede behandling indtil uge 52.</p> <p>Data blev opgjort for uge 16 og uge 52 (to separate analyseplaner). Data blev opgjort for uge 16, når alle patienter havde gennemført uge 24. Data blev opgjort ved uge 52, når alle patienter havde gennemført uge 52 af et separat firewalled analyseteam for at opretholde blindingen.</p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Data blev opgjort på ITT-populationen, med undtagelse af det primære effektmål ASAS40, der blev opgjort for TNFi-naive patienter. Ved manglende data blev non-responder imputation brugt for binære effektmål, og mixed-effects model repeated measures for kontinuerte effektmål.</p> <p>Der foreligger data på de effektmål, der var specificeret i en prædefineret analyseplan.</p>

Bias	Risiko for bias	Uddybning
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 var specificeret i den prædefinerede analyseplan, 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 5. Vurdering af risiko for bias – COAST-X-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.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, site personel og deltagere var blinde 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-ekstensionsperiode 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.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.

Table 6. 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.