

Medicinrådets anbefaling  
vedr. risankizumab til  
behandling af  
psoriasisartrit

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 31. august 2022

**Dokumentnummer** 145298

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Risankizumb (Skyrizi)

**Indikation** Risankizumab, alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne, der har haft utilstrækkeligt respons, eller som har været intolerante over for ét eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD'er).

**Lægemiddelfirma** AbbVie

**ATC-kode** L04AC18

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 7. maj 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 30. marts 2022

**Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information** 29. april 2022, 10. maj 2022

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 4. maj 2022, 20. maj 2022, 24. maj 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 24. juni 2022

**Rådets anbefaling** 31. august 2022

**Sagsbehandlingstid** 147 dage

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



## Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke risankizumab til voksne patienter med aktiv psoriasisartrit, som ikke har gavn af konventionelle sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (cDMARDs).

Det skyldes, at det er usikkert, om risankizumab er lige så effektivt til at behandle ledpåvirkning og forhindre sygdomsforværring sammenlignet med den behandling, patienterne får i dag. Samtidig er risankizumab dyrere.

©Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2022



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet risankizumab til behandling af patienter med psoriasisartrit (PsA).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AbbVie.

## Psoriasisartrit

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1,2]. PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer som uveitis og inflammatorisk tarmsygdom [8]. Patienter med PsA rapporterer ofte om smerter, nedsat fysisk funktion, træthed og vanskeligheder med daglige aktiviteter [12,13].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i 2021 registreret ca. 2.560 patienter i biologisk behandling for PsA, hvoraf ca. 370 patienter startede på biologisk behandling (behandlingsnaive), og ca. 420 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne).

## Risankizumab

Risankizumab er et humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, som binder selektivt til humane IL-23-cytokiner og forhindrer IL-23-afhængig signalering, hvorved inflammationen hæmmes.

Risankizumab administreres subkutant, og den anbefalede dosis er 150 mg i uge 0, uge 4 og derefter hver 12. uge. Risankizumab gives, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.

Risankizumab har også indikation til behandling af psoriasis.

## Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer, og behandlingsmålet er, at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt og helst remission. Dette er bl.a. for at optimere patientens livskvalitet, forhindre progredierende strukturelle ledskader og bevare så højt funktionsniveau som muligt.

Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (*disease modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs), hvor methotrexat sædvanligvis er førstevalg i dansk klinisk praksis [8]. Hos patienter med betydelig ledaffektion (mere end fire led) eller ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, eventuelt i kombination med lokale steroidinjektioner [19], kan biologisk behandling



med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Af b/tsDMARDs-behandling benyttes på nuværende tidspunkt forskellige TNF-alfa-hæmmere, monoklonale antistoffer rettet mod IL-12, -17 og -23 samt Januskinase-hæmmere (JAK-hæmmere) [20].

### Effekt og sikkerhed

Vurderingen af risankizumab er opdelt i biologisk behandlingsnaive (bDMARD behandlingsnaive) patienter og biologisk behandlingserfarne (bDMARD behandlingserfarne) patienter i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Til behandlingsnaive patienter er risankizumab sammenlignet med adalimumab, som på nuværende tidspunkt er førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for PsA. Til behandlingserfarne patienter er risankizumab sammenlignet med ixekizumab, som Medicinrådet tidligere har vurderet til PsA. Medicinrådet lægger størst vægt på vurderingen til de behandlingserfarne patienter, fordi det hovedsageligt er disse patienter, som vil være kandidater til behandling med risankizumab i dansk klinisk praksis.

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem risankizumab og adalimumab eller ixekizumab, og vurderingen baserer sig på indirekte sammenligninger. Fem studier, hvor lægemidlerne sammenlignes med placebo, indgår i vurderingen (KEEPSAKE 1 og 2, SELECT-PsA 1, SPIRIT P1 og P2). Alle studierne var randomiserede dobbeltblindede studier, der forløb over 52-56 uger eller længere. Studierne var dobbeltblindede frem til uge 24, og data til dette tidspunkt er anvendt i sammenligningerne.

Risankizumabs effekt på sygdomsaktivitet målt ved ledaffektion er vurderet ved effektmålene American College of Rheumatology (ACR) og modified Total Sharp Score (mTSS). 92 % af behandlingsnaive patienter havde ingen radiografisk progression (mTSS  $\leq$  0) ved behandling med risankizumab sammenlignet med 88 % ved behandling med placebo. Ved behandling med adalimumab havde hhv. 92 % og 93 % af behandlingsnaive patienter ingen radiografisk progression (mTSS  $\leq$  0) sammenlignet med hhv. 72 % og 89 % ved behandling med placebo. mTSS indgik ikke i studierne med behandlingserfarne patienter.

I behandlingsnaive patienter opnåede [REDACTED] 50 % forbedring (ACR50) ved behandling med risankizumab sammenlignet med [REDACTED] ved behandling med placebo. Ved behandling med adalimumab opnåede 39 % og 44 % ACR50 sammenlignet med 15 % og 19 % ved behandling med placebo.

I behandlingserfarne patienter opnåede [REDACTED] ACR50 ved behandling med risankizumab sammenlignet med [REDACTED] ved behandling med placebo. Ved behandling med ixekizumab opnåede 35 % ACR50 sammenlignet med 5 % ved behandling med placebo. Den indirekte sammenlignende analyse kunne ikke påvise en forskel mellem lægemidlernes effekt målt ved dette effektmål (relativ risiko (95 % CI): [REDACTED])). Punkttestimatet antyder dog en halvering af effekt ved risankizumab vs. ixekizumab for behandlingserfarne patienter, selvom forskellen ikke er statistisk signifikant. Analysen er behæftet med stor usikkerhed, hvilket kan ses på de brede konfidensintervaller, som kan lede til forskellige konklusioner. Patienter med PsA en heterogen gruppe, hvilket bidrager med usikkerhed ved sammenligning mellem studier. Desuden indgik der færre



behandlingserfarne patienter i studierne, og det lavere antal patienter bidrager med yderligere usikkerhed ved sammenligningen af lægemidlernes effekt til denne patientgruppe.

For øvrige effektmål kunne den sammenlignende analyse heller ikke påvise en forskel i effekt.

Der var få alvorlige uønskede hændelser i studierne. 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. Bivirkningsbyrden for de tre lægemidler svarer generelt til hinanden.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinerådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner risankizumab med hhv. adalimumab og ixekizumab.

De antagelser, som Medicinerådet har lagt til grund for vurderingen, er de samme som i hovedanalysen fra virksamheden, hvor kun lægemiddelpriser og patientens tid brugt på selvadministration er inkluderet.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af risankizumab bliver ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med adalimumab og ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med ixekizumab ved en tidshorisont på 18 måneder. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1-1.

Udføres analysen med apotekernes indkøbspris (AIP), bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 90.000 DKK ved sammenligning mellem risankizumab og adalimumab samt 29.000 DKK ved sammenligning mellem risankizumab og ixekizumab.

**Tabel 1.1. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse med en tidshorisont på 18 måneder, DKK, diskonterede tal (3,5 %)**

	<b>Risankizumab</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Ixekizumab</b>
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	213	1.161	595
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Inkrementelle omkostninger (Risankizumab vs. komparator)</b>		[REDACTED]	[REDACTED]



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Psoriasisartrit .....	11
1.3	Risankizumab .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	KEEPSAKE 1.....	18
2.2.2	KEEPSAKE 2.....	18
2.2.3	SELECT-PsA 1 .....	19
2.2.4	SPIRIT-P1 .....	20
2.2.5	SPIRIT-P2 .....	20
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.3.1	Population.....	23
2.3.2	Intervention .....	26
2.3.3	Komparator .....	27
2.3.4	Effektmål .....	27
2.4	Sammenligning af effekt .....	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	28
2.4.3	Sygdomsaktivitet.....	33
2.4.3.1	ACR20 og ACR50 .....	33
2.4.3.2	Modified total sharp score (mTSS) .....	34
2.4.4	PASI90 .....	35
2.4.5	Livskvalitet SF-36.....	36
2.4.6	Subgruppeanalyse.....	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	40
2.5.1	Alvorlige uønskede hændelser.....	40
2.5.2	Gennemgang af bivirkningsprofilen .....	40
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	41
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>41</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	41
3.2	Model .....	42
3.3	Omkostninger .....	42
3.3.1	Lægemiddelomkostninger .....	42
3.3.2	Patientomkostninger .....	43
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	43



3.5	Resultater.....	43
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	43
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	44
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>44</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>51</b>

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 49.





# Begreber og forkortelser

<b>ACR50:</b>	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
<b>bDMARD:</b>	Biologisk DMARD
<b>CASPAR:</b>	<i>CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis</i>
<b>csDMARD:</b>	Konventionel DMARD
<b>CRP:</b>	C-reaktivt protein
<b>CSR:</b>	<i>Clinical Study Reports</i>
<b>DMARD:</b>	sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel ( <i>disease modifying antirheumatic drugs</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>Ig:</b>	Immunoglobulin
<b>IL:</b>	Interleukin
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>JAK:</b>	Janus kinase
<b>MCS:</b>	Mentale komponent score ( <i>Mental component score</i> )
<b>NSAID:</b>	<i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PASI:</b>	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
<b>PCS:</b>	Fysiske komponent score ( <i>Physical component score</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PsA:</b>	Psoriasisartrit
<b>RADS:</b>	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin



<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SD:</b>	<i>Standard deviation</i>
<b>SAE:</b>	<i>Serious Adverse Event</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TNF:</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>TNFi:</b>	<i>TNF inhibitor</i>
<b>tsDMARD:</b>	Targeteret syntetisk DMARD



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet risankizumab til behandling af patienter med psoriasisartrit (PsA).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AbbVie.

AbbVie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 15. november 2021.

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

## 1.2 Psoriasisartrit

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1,2]. Patienter, hvis primære symptomer er hudpåvirkning, og, som har moderat til svær psoriasis, behandles af dermatologer, mens patienter med led- og rygsygdom behandles af reumatologer. Patogenesen er en T-celle-medieret inflammation og involverer en kompleks række interaktioner mellem immunceller og proinflammatoriske cytokiner, hvor T-celler og makrofager rekrutteres til led og hud [3]. Disse immunceller fremmer derefter inflammatoriske processer involveret i sygdommen, hvoraf inflammation medieret af det ekstracellulære interleukin 17 og 23 (IL-17 og IL-23) ser ud til at spille en nøglerolle [4–7]. Sygdommen er multifaktoriel og betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [8].

PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer som inflammation i senetilhæftninger (entesit), hævede fingre eller tæer (daktylit) og negledystrofi [9]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller have kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem PsA med aksial involvering og rygsøjlegigt (spondylartrit) af anden art. De kliniske manifestationer varierer betydeligt mellem patienter [10–12] og har stor betydning for patienternes liv. PsA-patienter rapporterer ofte om smerter, nedsat fysisk funktion, træthed og vanskeligheder med daglige aktiviteter [13,14].

I den nationale behandlingsvejledning for PsA fra Dansk Reumatologisk Selskab fremgår det, at der mangler validerede kliniske diagnosekriterier for PsA, men at der er udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte. Diagnosen stilles på baggrund af en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud sammen med serologi og biokemi [9].

Prævalensen er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Baseret på estimater fra et studie fra 2008 og beregninger fra Gigtforeningen finder



Medicinrådet, at prævalensen formentlig er mellem 6.000 og 25.000 personer [15,16]. Det skønnes desuden, at op til ca. 15 % af patienter med psoriasis udvikler PsA [9]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år, og prævalensen er ens for mænd og kvinder.

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i 2021 registreret ca. 2.560 patienter i biologisk behandling for PsA, hvoraf ca. 370 patienter startede på biologisk behandling (behandlingsnaive), og ca. 420 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne). Tallene dækker over alle PsA-patienter inkl. dem, der har følgesygdommene uveitis og inflammatorisk tarmsygdom.

### 1.3 Risankizumab

Risankizumab (Skyrizi) er et humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, som binder selektivt til humane IL-23-cytokiner, og derved forhindrer cytokinernes interaktion med IL-23-receptorkomplekset. Ved at blokere bindingen til receptoren forhindrer risankizumab IL-23-afhængig signalering og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner [17].

Risankizumab har følgende indikation til psoriasisartrit hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA):

*Risankizumab, alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne, der har haft utilstrækkeligt respons, eller som har været intolerante over for ét eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) [18].*

Udover indikation til psoriasisartrit har risankizumab EMA-indikation til plaque-psoriasis [17]. Medicinrådet har i oktober 2019 anbefalet risankizumab som mulig standardbehandling til moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne [19].

Risankizumab administreres subkutan, og den anbefalede dosis er 150 mg i uge 0, uge 4 og derefter hver 12. uge.

Risankizumab har ikke orphan drug status og har ikke været igennem Accelerated Assessment i EMA.

### 1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer, som beskrevet i afsnit 1.2.

Behandlingsmålet er, at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt og helst remission, så symptomer og inflammation er kontrolleret. Dette er bl.a. for at optimere patientens livskvalitet og sociale liv, forhindre progredierende strukturelle ledsader og bevare så højt funktionsniveau som muligt.



Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs)) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (ledaffektion i mindre end fem led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat sædvanligvis er førstevalg i dansk klinisk praksis [9].

Hos patienter med betydelig ledaffektion (mere end fire led) eller ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, eventuelt i kombination med lokale steroidinjektioner [20], kan biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Kriterierne for at indlede b/tsDMARD-behandling omfatter moderat til svær sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [9]. Af b/tsDMARDs-behandling benyttes på nuværende tidspunkt forskellige TNF-alfa-hæmmere, monoklonale antistoffer rettet mod IL-12, -17 og -23 samt Janus kinase-hæmmere (JAK-hæmmere) [21].

Medicinerådets nuværende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA [21] er delt op i behandling til flere forskellige patientgrupper, afhængigt af om patienten samtidig har moderat til svær plaque psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa). Flere af lægemidlerne er godkendt til både PsA og en eller flere af de nævnte indikationer, hvilket har betydning for, hvilke lægemidler der anvendes til de relevante patientgrupper.

I lægemiddelrekommandationen er syv lægemidler ligestillet til behandling af PsA. Af de ligestillede lægemidler er fem lægemidler TNF-hæmmere, mens to er IL-17-hæmmere. Udover de syv ligestillede lægemidler indgår også ustekinumab, der er en IL12/23-hæmmer, i Medicinerådets lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA, men lægemidlet er ikke ligestillet med de øvrige lægemidler. Medicinerådet har tidligere behandlet guselkumab, som er en IL-23-hæmmer, til PsA. Lægemidlet er ikke anbefalet som standardbehandling, da Medicinerådet finder det sandsynligt, at guselkumab er mindre effektivt til at forebygge kroniske skader i leddene og kontrollere patienternes sygdomsaktivitet sammenlignet med nuværende standardbehandling. Medicinerådet har anbefalet tofacitinib og upadacitinib til behandling af PsA, men disse lægemidler er ikke indplaceret i Medicinerådets lægemiddelrekommandation.

TNF-hæmmeren adalimumab er på nuværende tidspunkt det billigste lægemiddel og dermed førstevalg ved behandling af alle patientpopulationerne inden for PsA [21]. Hvis en patient oplever behandlingssvigt ved behandling med en TNF-hæmmer, kan patienten godt have effekt af en ny TNF-hæmmer eller af et lægemiddel med en anden virkningsprofil. Hvis patienten har oplevet aftagende respons ved behandling med to TNF-hæmmere (sekundært svigt), eller hvis patienten har haft manglende respons fra start (primært svigt), kan et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme overvejes [22]. Ixekizumab, som er en IL-17A-hæmmer, er på nuværende tidspunkt det øverst placerede lægemiddel til biologisk behandlingserfarne patienter i Medicinerådets lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA, som ikke er en TNF-hæmmer [21].



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 13. oktober 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af risankizumab sammenlignet med to komparatorer, adalimumab og ixekizumab, ved behandling af PsA. Der blev ikke fundet direkte sammenlignende studier mellem lægemidlerne. Søgningen resulterede i tre publikationer fra tre forskellige studier. SELECT-PsA 1 sammenligner upadacitinib med adalimumab og placebo i en biologisk behandlingsnaiv population. SPIRIT-P1 sammenligner ixekizumab med adalimumab og placebo i en biologisk behandlingsnaiv population. Ansøger har inkluderet data fra adalimumab-armene og placebo-armene fra de to studier i ansøgningen. SPIRIT-P2 sammenligner ixekizumab med placebo i en biologisk behandlingserfaren population. Studierne KEEPsAKE 1 og KEEPsAKE 2, der sammenligner risankizumab med placebo i hhv. en biologisk behandlingsnaiv population og en population bestående af både biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter, blev ikke identificeret i søgningen, da data fra disse studier ikke var publiceret på tidspunktet for søgningen. Data fra disse studier er anvendt i ansøgningen og stammer fra studiernes Clinical Study Reports (CSR). Studierne er siden publiceret, og Medicinrådet har inkluderet studierne i vurderingen.

Medicinrådet accepterer litteratursøgningen.



## 2.2 Kliniske studier

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

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
KEEPSAKE 1 [NCT03675308] Kristensen et al. 2022 [23] CSR	Biologisk behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit, som har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor $\geq 1$ csDMARD.	Risankizumab (s.c.) 150 mg uge 0, 4, 16 og herefter hver 12. uge.	Placebo	ACR20-repons (uge 24), HAQ-DI-score (uge 24), PASI90-respons (uge 24), ACR20-respons (uge 16), MDA-respons (minimal disease activity) (uge 24), mNAPSI (uge 24), Ophør af enthesitis (uge 24)*, ophør af dactylitis (uge 24)*, PsA mTSS (uge 24), SF-36 PCS-score (uge 24), FACIT-Fatigue (uge 24), ACR50-respons (uge 24), ACR70-respons (uge 24).	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse).
KEEPSAKE 2 [NCT03671148] Östör et al. 2022 [24] CSR	Biologisk behandlingsnaive og -erfarne patienter med aktiv psoriasisartrit, som har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor $\geq 1$ csDMARD.	Risankizumab (s.c.) 150 mg uge 0, 4, 16 og herefter hver 12. uge.	Placebo	ACR20-repons (uge 24), HAQ-DI-score (uge 24), PASI90-respons (uge 24), ACR20-respons (uge 16), MDA-respons (minimal disease activity) (uge 24), SF-36 PCS-score (uge 24), FACIT-Fatigue (uge 24), ACR50-respons (uge 24), ACR70-respons (uge 24), ophør af enthesitis (uge 24)*, ophør af dactylitis (uge 24)*.	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse).
SELECT-PsA 1 [NCT03104400] McInnes et al. 2021 [25]	Biologisk behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit, som har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor $\geq 1$ csDMARD.	Upadacitinib (p.o.) 15 mg eller 30 mg dagligt	Placebo Adalimumab (s.c.) 40 mg hver anden uge	ACR20-respons (uge 12), ACR50-respons (uge 12), HAQ-DI-score (uge 12), sIGA-score (uge 16), PASI75-respons (uge 16), Modified Total Sharp Score (mTSS) (uge 24), Minimal sygdomsaktivitet (uge 24), ophør af enthesitis (uge 24), livskvalitet opgjort som fysiske komponent (PCS) af SF-36 (uge 12), FACIT-Fatigue score, ophør af dactylitis (uge 24), patientens vurdering af smerte (uge 12),	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse).



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
McInnes et al. 2021 [26]				Patientens vurdering af psoriasis symptomer (Self-Assesment of Psoriasis Symptoms score) (uge 16).	
CSR					
SPIRIT-P1 [NCT01695239]	Biologisk behandlingsnaive patienter med aktiv psoriasisartrit	Ixekizumab (s.c.) 80 mg hver 2. eller 4. uge	Placebo  Adalimumab (s.c.) 40 mg hver anden uge	ACR20-respons (uge 24), ACR50-respons (uge 24), ACR70-respons (uge 24), PASI75-response (uge 24), PASI90-respons (uge 24), PASI100 respons (uge 24), kropsareal påvirket af psoriasis (uge 24), HAQ-DI-score (uge 24), SF-36 PCS-score (uge 24), mTSS-score (uge 24), sygdomsaktivitet score ved brug af CRP (DAS28-CRP) (uge 24), Leeds Enthesistis Index (LEI)-score (uge 24), Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI_B)-score (uge 24), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (uge 24).	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse).
Mease et al. 2017 [27]					
SPIRIT-P2 [NCT02349295]	Biologisk behandlingserfarne patienter med aktiv psoriasisartrit	Ixekizumab (s.c.) 80 mg hver 2. eller 4. uge	Placebo	ACR20-response (uge 24), ACR50-respons (uge 24), ACR70-respons (uge 24), PASI75-response (uge 24), PASI90-respons (uge 24), PASI100 respons (uge24), MDA-respons (uge 24), HAQ-DI-score (uge 24), sygdomsaktivitet score ved brug af CRP (DAS28-CRP) (uge 24), SF-36 PCS og MCS (uge 24), Leeds Enthesistis Index (LEI)-score (uge 24), Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI_B)-score (uge 24), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (uge 24).	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse).
Nash et al. 2017 [28]					
Genovese et al. 2018 [29]					

\* Effektmålene "Ophør af ethesitis" og "Ophør af dactylitis" blev opgjort samlet på data fra KEEPSAKE 1 og 2. CSR: clinical study report.

Ansøgningen baserer sig på studierne KEEPSAKE 1 og 2, SELECT-PsA 1 samt SPIRIT-P1 og P2. Også data fra firmaets fortrolige clinical study report (CSR) indgår i ansøgningen. For KEEPSAKE 1 indgår data fra ansøgers CSR for effektmålet SF-36 MCS. For KEEPSAKE 2 stammer al data, som er opdelt efter, om patienterne er biologisk behandlingsnaive eller behandlingserfarne fra ansøgers CSR. For SELECT-PsA 1 indgår der data fra CSR, opgjort ved uge 24 for de effektmål, som i publikationen er opgjort ved uge 12 eller uge 16.





Ansøger har indsendt data for 52 ugers opfølgning for studierne KEEPSAKE1 og KEEPSAKE 2, og Medicinrådet har som supplement hertil inkluderet publikationer med 52 eller 56 ugers opfølgning for studierne SELECT PsA 1 og SPIRIT-P2 [26,29]. Medicinrådet har derudover suppleret med EMAs EPAR og produktresuméer for risankizumab, adalimumab og ixekizumab.



### 2.2.1 KEEPSAKE 1

KEEPSAKE 1 var et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie hos voksne patienter med aktiv PsA, der ikke tidligere havde været i behandling med biologiske lægemidler (biologisk behandlingsnaive patienter).

Patienter skulle have haft symptomer i mindst 6 måneder og opfyldte CASPAR-kriterierne (mindst 5 hævede led (af 66 undersøgte) og mindst 5 ømme led (af 68 undersøgte), tilstedeværelse af en eller flere erosioner i hænder eller fødder (bestemt radiologisk) eller et forhøjet niveau af C-reaktivt protein (CRP) og aktiv plaque psoriasis). Patienter skulle samtidig have haft utilstrækkelig effekt af behandling med mindst ét csDMARD eller være intolerante eller have kontraindikation overfor minimum ét csDMARD. Patienter kunne fortsætte behandling med NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*), orale kortikosteroider (svarende til  $\leq 10$  mg/dag prednison) og andre smertestillende samt  $\leq 2$  csDMARDs i stabile doser, mens de deltog i studiet. Patienter, som ikke opnåede  $\geq 20$  % forbedring i hævede og/eller ømme led ved både uge 12 og 16, kunne tilføje eller ændre baggrundsbehandling.

Tidspunkter for studiebesøg, bortset fra besøg ved baseline og besøg ved det primære endepunkt, kunne tilpasses, for at imødekomme COVID-19 restriktioner. Patienter, som var smittede med eller mistænkt smittede med COVID-19, modtog ikke behandling, men kunne genoptage behandlingen, når infektionen var overstået.

Patienter blev randomiseret 1:1 til risankizumab (150 mg) i uge 0, 4 og herefter hver 12. uge (n=483) eller matchende placebo (n=481). Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis ( $\geq 3$  % vs.  $< 3$  % involveret kropsareal), tilstedeværelse af dactylitis (ja/nej), tilstedeværelse af enthesitis (ja/nej) og nuværende brug af csDMARD (0/ $\geq 1$ ). Studiet bestod af en 24 uger lang dobbeltblindet, placebokontrolleret periode efterfulgt af en open-label periode på 204 uger. Patienter, som ikke opnåede mindst 20 % forbedring i hævede/ømme led ved både uge 12 og 16, kunne justere deres baggrundsbehandling. Det primære effektmål ACR20 og alle sekundære effektmål, bortset fra ACR20 ved uge 16, blev opgjort ved uge 24. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på ITT-populationen (alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis lægemiddel/placebo).

### 2.2.2 KEEPSAKE 2

KEEPSAKE 2 var et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie hos voksne patienter med aktiv PsA, som tidligere havde haft utilstrækkelig effekt af behandling eller været intolerante overfor minimum ét csDMARD (biologisk behandlingsnaive patienter) eller minimum ét bDMARD (biologisk behandlingserfarne patienter).

For at deltage i studiet skulle patienter have haft symptomer i mindst 6 måneder og have mindst 5 hævede led (af 66 undersøgte), mindst 5 ømme led (af 68 undersøgte) og aktiv plaque psoriasis, således at de opfyldte CASPAR-kriterierne. Patienter kunne fortsætte behandling med NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*), orale kortikosteroider (svarende til  $\leq 10$  mg/dag prednison) og andre smertestillende samt  $\leq 2$  csDMARDs i stabile doser. Patienter, som ikke opnåede  $\geq 20$  % forbedring i hævede



og/eller ømme led ved både uge 12 og 16, kunne tilføje eller ændre baggrundsbehandling. Biologisk erfarne patienter kunne tidligere have været i behandling med biologiske lægemidler, som ikke var IL-23-hæmmere, IL-12/23-hæmmere eller IL-17-hæmmere.

Tidspunkter for studiebesøg og -sted kunne tilpasses, for at imødekomme COVID-19 restriktioner. Patienter, som var smittede med eller mistænkt smittede med COVID-19, modtog ikke behandling, men kunne genoptage behandlingen, når infektionen var overstået.

Patienter blev randomiseret 1:1 til risankizumab (150 mg) i uge 0 og 4 og herefter hver 12. uge (n=224) eller matchende placebo (n=220). Randomiseringen var stratificeret efter nuværende brug af csDMARD (0/  $\geq 1$ ), antal tidligere biologiske behandlinger (0 eller  $\geq 1$ ) samt graden af psoriasis ( $\geq 3$  % vs.  $< 3$  % involveret kropsareal). Studiet bestod af en 24 uger lang dobbeltblindet, placebokontrolleret periode efterfulgt af en open-label periode frem til uge 208. Det primære effektmål ACR20 og alle sekundære effektmål, bortset fra ACR20 ved uge 16, blev opgjort ved uge 24. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på ITT-populationen (alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis lægemiddel/placebo).

### 2.2.3 SELECT-PsA 1

SELECT-PsA 1 var et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie hos patienter med aktiv PsA, som ikke havde opnået tilstrækkeligt effekt ved behandling med minimum ét csDMARD. SELECT-PsA 1 undersøgte effekt og sikkerhed af upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo og adalimumab (40 mg). Studiet inkluderede voksne patienter, som var diagnosticeret med PsA og nuværende eller tidligere plaque-psoriasis. Patienter skulle have mindst tre hævede led (af 66 undersøgte) og mindst 3 ømme led (af 68 undersøgte), tilstedeværelse af en eller flere erosioner i hænder eller fødder (bestemt radiologisk) eller et forhøjet niveau af C-reaktivt protein (CRP). Patienter skulle desuden have utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger af csDMARD. Patienter kunne modtage behandling med NSAID, glukokortikoider og op til to csDMARDs. Patienter, som ikke opnåede  $\geq 20$  % forbedring i hævede og ømme led ved både uge 12 og 16 kunne tilføje eller ændre baggrundsbehandling. Patienter blev ekskluderet, hvis de tidligere havde modtaget biologisk behandling [25].

Patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til upadacitinib 15 mg (n=429), upadacitinib 30 mg (n=423), adalimumab 40 mg (n=429) eller placebo (n=423). Randomiseringen var stratificeret efter graden af psoriasis ( $\geq 3$  % vs.  $< 3$  % involveret kropsareal), nuværende brug/ikke brug af mindst et csDMARD samt tilstedeværelse af dactylitis (diffus hævelse af fingre eller tæer) og tilstedeværelse af enthesitis (inflammation ved senetilhæftningen på knoglevæv) [25]. Studiet varede 56 uger, hvor de første 24 uger var en dobbeltblindet, placebo- og aktiv komparator-kontrolleret periode [25]. I publikationen af McInnes et al. 2021 [25] er effektmål opgjort til forskellige tider (uge 12, 16 eller 24). Til den



sammenlignende analyse har ansøger indsendt data opgjort ved uge 24 for alle effektmål fra deres fortrolige CSR-rapport<sup>1</sup>.

Analyser for effekt blev foretaget på ITT-populationen, som inkluderede alle patienter, der var blevet randomiseret og havde modtaget mindst én dosis af upadacitinib, placebo eller adalimumab. Uønskede hændelser blev rapporteret af blinde investigatore og blev rapporteret til og med uge 24.

#### **2.2.4 SPIRIT-P1**

SPIRIT-P1 er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med adalimumab og placebo hos behandlingsnaive patienter med PsA (har ikke tidligere været behandlet med b/tsDMARDs). Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne og have aktiv sygdom defineret som  $\geq 3$  hævede led,  $\geq 3$  ømme led og  $\geq 1$  PsA-relateret hånd/fod-erosion på røntgen eller CRP-niveau  $\geq 0,6$  mg/dL. Derudover skulle patienterne have nuværende eller tidligere plaque psoriasis.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 103), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 107), adalimumab 40 mg hver 2. uge (Q2W, n = 101) eller placebo (n = 106). Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere/nuværende/ingen behandling med csDMARDs. Patienter kunne fortsætte deres stabile behandling med tilladte csDMARDs, orale kortikosteroider, opiater og/eller NSAIDs/cyclo-oxygenase-2-hæmmere under studiet. Patienter, som ikke havde tilstrækkeligt respons ved uge 16, kunne tilføje eller ændre baggrundsbehandling. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra adalimumab- og placeboarmene blev re-randomiseret til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindat ekstensionsstudie i op til uge 52. Patienter, som modtog placebo eller adalimumab, og som havde et utilstrækkeligt respons ved uge 16, blev re-randomiseret til ixekizumab hver 2. eller 4. uge.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede ACR20 ved uge 24.

#### **2.2.5 SPIRIT-P2**

SPIRIT-P2 er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo hos behandlingserfarne (fortsat sygdomsaktivitet trods behandling med TNF-hæmmere) med aktiv PsA. Patienterne skulle opfylde CASPAR-kriterierne og have aktiv sygdom defineret som  $\geq 3$  hævede led og  $\geq 3$  ømme led trods tidligere behandling (1-2 præparater) eller intolerance overfor TNF-hæmmere. Derudover skulle patienterne have nuværende eller tidligere plaque psoriasis.

---

<sup>1</sup> AbbVie er indehaver af markedsføringstilladelsen til upadacitinib.



Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 123), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 122) eller placebo (n = 118). Randomiseringen var stratificeret efter region og tidligere behandling med TNF-hæmmere (utilstrækkelig respons efter behandling med én TNF-hæmmer, to TNF-hæmmere eller intolerance overfor TNF-hæmmere). Patienterne skulle tidligere have været behandlet med  $\geq 1$  csDMARDs. Under studiets dobbeltblindede 24-ugers periode (eller op til uge 16 hos patienter, der ikke responderede på behandlingen) kunne patienter fortsætte deres stabile behandling, dog uden justering med csDMARDs, topikale kortikosteroider (*WHO group 1 classification*), orale kortikosteroider, opiater, NSAIDs og cyclo-oxygenase-2-hæmmere. Patienter, som ikke havde tilstrækkeligt respons ved uge 16, kunne tilføje eller ændre baggrundsbehandling. Studiet havde en 24-ugers dobbeltblindet periode, hvorefter patienter fra placeboarmene blev re-randomiseret 1:1 til enten IXEQ2W eller IXEQ4W i et ublindt ekstensionsstudie op til uge 156. Patienter, som modtog placebo eller adalimumab, og som havde et utilstrækkeligt respons ved uge 16, blev re-randomiseret til ixekizumab hver 2. eller 4. uge.

Effektanalyser op til uge 24 blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (ITT-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var andel patienter, der opnåede ACR20 ved uge 24.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

**Tabel 2.1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med aktiv psoriasisartrit med eller uden samtidig plaque psoriasis, som har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor csDMARDs (biologisk behandlingsnaive) eller har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor et eller flere bDMARDs (biologisk behandlingserfarne).	Populationen er inddelt i biologisk behandlingsnaive og biologisk behandlingserfarne patienter i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.  Medicinrådet accepterer populationerne.	Der er foretaget én samlet sundhedsøkonomisk analyse for biologisk behandlingsnaive og biologiske behandlingserfarne patienter.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Intervention</b>	Risankizumab 150 mg i uge 0, uge 4, uge 16 og derefter hver 12. uge. Behandlingen fortsættes, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.	Interventionen svarede til det forventede.	Risankizumab 150 mg i uge 0, uge 4, uge 16 og derefter hver 12. uge.
<b>Komparator</b>	Adalimumab 40 mg subkutan hver anden uge. Adalimumab er valgt som komparator for den bionave population.  Ixezumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) subkutan ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge. Ixezumab er valgt som komparator for den bioerfarne population.	Adalimumab er en TNFi, som er førstevalg i Medicinerådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af PsA [21].  Ixezumab er en IL-17-hæmmer, som i den nuværende lægemiddelrekommandation er det øverst placerede lægemiddel til biologisk behandlingserfarne patienter med en anden virkningsmekanisme end TNFi [21].  Medicinerådet accepterer de valgte komparatorer.	Adalimumab 40 mg subkutan hver anden uge og ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) subkutan ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge er anvendt som komparatorer i den sundhedsøkonomiske analyse.
<b>Effekt mål</b>	ACR20 ACR50 PASI75 PASI90 SF-36 MCS SF-36 PCS SAE	Ved vurdering af lægemidlets effekt til behandling af PsA er særligt effektmålet ACR50, der måler ændring i sygdomsaktiviteten ved patientens ledaffektion, vigtigt. Medicinerådet har ikke medtaget effektmålet PASI75 i vurderingen, men vurderer hudaffektion alene ved effektmålet PASI90. For biologisk behandlingsnaive patienter har Medicinerådet desuden inddraget effektmålet mTSS.	



### 2.3.1 Population

Ansøger har defineret populationen som patienter med aktiv psoriasisartrit med eller uden samtidig plaque psoriasis, som har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor csDMARDs (biologisk behandlingsnaive patienter) eller har haft utilstrækkeligt respons eller er intolerante overfor et eller flere bDMARDs (biologisk behandlingserfarne patienter).

Baselinekarakteristika for de to populationer fremgår af Tabel 2-2 og Tabel 2-3.

**Tabel 2.2. Baselinekarakteristika for biologisk behandlingsnaive population**

	KEEPsAKE-1	KEEPsAKE-2	SPIRIT-P1	SELECT-PsA 1
	Risankizumab 150 mg (n = 483)	Risankizumab 150 mg (n = 119)	Adalimumab 40 mg (n = 101)	Adalimumab 40 mg (n = 429)
Alder, år (median, range/gennemsnit, SD)	52 (22-85)	██████████	48,6 (12,4)	51,4 (12,0)
Mænd, antal (%)	252 (52,2)	██████████	51 (50,5)	207 (48,3)
Etnicitet, antal kaukasiske (%)	454 (94)	██████████	95 (94,1)	375 (87,4)
PsA sygdomsvarighed, år (SD)	7,1 (7,0)	██████████	6,9 (7,5)	5,9 (7,1)
Body-mass index, gennemsnit (SD)	30,7 (6,4)	██████████	32,1 (11,4)	≥ 25 kg/m <sup>2</sup> , antal (%) 334 (77,9)
Antal hævede led, 0-66, gennemsnit (SD)	12,1 (7,8)	██████████	9,9 (6,5)	11,6 (8,8)
Antal ømme led, 0-68, gennemsnit (SD)	20,8 (14,1)	██████████	19,3 (13,0)	20,1 (13,8)
Tilstedeværelse af enthesitis, antal (%)	297 (61,5)	██████████	56 (55,4)	265 (61,8)
Tilstedeværelse af dactylitis, antal (%)	148 (30,6) †	██████████ †	23 (22,8) §	127 (29,6) †
Baseline CRP, mg/L, gennemsnit (SD)	IA	IA	13,2 (19,1)	IA
Baseline hsCRP, mg/L, gennemsnit (SD)	11,9 (15,9)	██████████	IA	10,9 (15,5)
Psoriasis BSA ≥ 3 %, antal (%)	273 (56,5)	██████████	68 (72,3)	211 (49,2)
PASI-score, 0-72, gennemsnit (SD)	10,9 (10,1) <sup>#</sup>	██████████ <sup>#</sup>	5,5 (6,5) <sup>##</sup>	9,4 (8,5) <sup>#</sup>
Patientens vurdering af smerte, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)	5,7 (2,0)	██████████	5,9 (2,0)	6,0 (2,1)
Patientens globale vurdering-gigt, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)	5,8 (2,0)	██████████	5,9 (1,9)	



	KEEPSAKE-1	KEEPSAKE-2	SPIRIT-P1	SELECT-PsA 1
	Risankizumab 150 mg (n = 483)	Risankizumab 150 mg (n = 119)	Adalimumab 40 mg (n = 101)	Adalimumab 40 mg (n = 429)
Lægens globale vurdering, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)	6,1 (1,8)	██████████	5,5 (1,9)	
Baseline HAQ DI, fra 0-3, gennemsnit (SD)	1,2 (0,7)	██████████	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)
Baseline SF-36				
PCS	35,2 (8,1)	██████████	33,9 (8,8)	IA
MCS	IA	IA	IA	IA
Tidligere behandling med csDMARDs, antal (%)	481 (99,6)	██████████	87 (86,1)	IA
csDMARD behandling ved baseline, antal (%)	IA	IA	68 (66,3)	347 (80,9)
MTX total	314 (65,0)	██████████	57 (56,4)	286 (66,7)
MTX monoterapi				270 (62,9)
MTX + anden ikke-biologisk DMARD	20 (4,1)	██████████	IA	16 (3,7)
Ikke-biologisk DMARD, som ikke er MTX	52 (10,8)	██████████	IA	61 (14,2)
Brug af kortikosteroider ved baseline, antal (%)	101 (20,9)	██████████	IA	72 (16,8)

SD: standardafvigelse.  
‡: LDI > 0.  
§: Ja/nej, vurderet af investigator.  
‡: Upper limit normal (ULN) var i studiet >2,87 mg/L.  
#: Opgjort for andelen af patienter, som havde >3 % kropsareal påvirket af psoriasis.  
###: Opgjort for patienter med psoriasis (vurderet af investigator).

**Table 2.3. Baseline characteristics for treatment-naïve patients**

	KEEPSAKE-2	SPIRIT-P2
	Risankizumab 150 mg (n = 105)	Ixekizumab Q4W (n = 122)
Alder, år (median, range/gennemsnit, SD)	██████████	52,6 (13,6)
Mænd, antal (%)	██████████	63 (52)
Etnicitet, antal kaukasiske (%)	██████████	111 (91)
PsA sygdomsvarighed, år, gennemsnit (SD)	██████████	11,0 (9,6)
Antal hævede led, 0-66, gennemsnit (SD)	██████████	13,1 (11,2)
Antal ømme led, 0-68, gennemsnit (SD)	██████████	22,0 (14,1)





	KEEPsAKE-2	SPIRIT-P2
	Risankizumab 150 mg (n = 105)	Ixekizumab Q4W (n = 122)
Baseline CRP, mg/L (SD)		IA 17,0 (27,5)
Baseline hsCRP, mg/L (SD)		IA
Psoriasis BSA $\geq$ 3 %, antal (%)		68 (56)
PASI-score, 0-72, gennemsnit (SD)		# 6,4 (7,9)
Patientens vurdering af smerte, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)		6,4 (2,1)
Patientens globale vurdering-gigt, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)		6,6 (2,1)
Lægens globale vurdering, 0-10 cm VAS, gennemsnit (SD)		6,0 (2,1)
Baseline SF-36, gennemsnit (SD)		
PCS		34,8 (8,8)
MCS		IA 49,6 (11,3)
Tidligere biologisk behandling, antal (%)		
Ét biologisk lægemiddel		71 (58)*
To biologiske lægemidler		§X 41 (34)*
Tidligere biologisk behandling med TNFi		122 (100)
Intolerance overfor en TNFi		10 (8 %)
Behandling ved baseline, antal (%)		
csDMARDs		60 (49 %)
MTX		48 (39 %)
csDMARD, som ikke er MTX		NA
Orale kortikosteroider mod PsA		

#: Opgjort for andelen af patienter, som havde  $>3$  % kropsareal påvirket af psoriasis.

\* I SPIRIT-P2 bestod tidligere biologisk behandling udelukkende af TNF-hæmmere.

§ To eller flere biologiske lægemidler.

### Medicinrådets vurdering af population

Ansøgers inddeling af populationen i biologisk behandlingsnaive og biologisk behandlingserfarne patienter er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Der er nogen variation i baselinekarakteristika mellem de studier, der indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed for begge populationer. Forskellene mellem patientpopulationerne bidrager med usikkerhed til sammenligningen.

Gennemsnitlig CRP/hsCRP ved baseline var lavere i KEEPsAKE 2 end i de øvrige studier, hvilket indikerer, at patienterne i dette studie havde en lavere sygdomsbelastning. Det er i tidligere studier vist, at patienter med forhøjet CRP har større effekt af behandling med biologiske lægemidler end patienter, der ikke har forhøjet CRP [30]. I alle studier, der



indgår i sammenligningerne, har patienterne dog forhøjet CRP i forhold til normalniveauet, og det vurderes ikke, at forskellene har væsentlig betydning for sammenligningen af lægemidlernes effekt, men forskellene bidrager med usikkerhed til sammenligningerne.

En mindre andel af de behandlingsnaive patienter i KEEPSAKE 2 havde dactylitis sammenlignet med de øvrige studier. Dette vurderes dog ikke at have betydning for sammenligningen.

For behandlingsnaive patienter er der mindre forskelle i baggrundsbehandlingen mellem studierne. Lidt færre patienter i KEEPSAKE 2 og SPIRIT P1 modtager samtidig behandling med MTX sammenlignet med KEEPSAKE 1 og SELECT-PsA 1 (55-56 % vs. 63-65 %). Det er usikkert, om samtidig behandling med MTX har betydning for effekten af biologiske lægemidler [31–33]. Medicinrådet har efterspurgt data for subpopulationerne af patienter, der modtager eller ikke modtager samtidig behandling med MTX, for at belyse, om der er forskel i effekt. Ansøger har indsendt data på dette, og subgruppeanalysen præsenteres i afsnit 2.4.6.

For behandlingserfarne patienter har flere patienter i SPIRIT P2 end i KEEPSAKE 2 tidligere været i behandling med to biologiske lægemidler (34 % vs. 14 %). Patienter, der skifter behandling pga. manglende effekt, har ofte et ringere behandlingsrespons ved senere behandlinger, og en forskel mellem studierne på denne parameter bidrager med usikkerhed i studiernes sammenlignelighed.

I forhold til dansk klinisk praksis er der i studierne flere patienter, der modtager behandling med glukokortikoider [34], hvilket vil være forbundet med flere bivirkninger. Der er desuden forskel i den baggrundsbehandling, som patienterne kan modtage i studierne. I SELECT-PsA 1, KEEPSAKE 1 og KEEPSAKE 2 kunne patienter modtage blandt andet bucillamine og iguratimod, og i KEEPSAKE 1 og 2 desuden ciclosporin. Disse lægemidler anvendes ikke til denne patientgruppe i Danmark.

Overordnet set er patienter med PsA en heterogen gruppe, hvad angår deres symptomer og sygdomsbillede, hvilket bidrager med usikkerhed ved sammenligninger mellem studier. Medicinrådet vurderer, at studierne kan anvendes til at sammenligne lægemidlernes effekt og sikkerhed ved anvendelse i dansk klinisk praksis. Dog må resultaterne tolkes med et vist forbehold pga. disse usikkerheder.

### **2.3.2 Intervention**

Risankizumab administreres subkutant i en dosis på 150 mg i uge 0, 4 og 16 og herefter hver 12. uge. Behandlingen med risankizumab fortsættes, så længe der er effekt, og behandlingen tolereres.

#### **Medicinrådets vurdering af intervention**

I dansk klinisk praksis vil den EMA-godkendte dosering på 150 mg i uge 0, 4, og 16 og herefter hver 12. uge anvendes. Doseringen stemmer overens med doseringen i studierne.



### 2.3.3 Komparator

Flere biologiske lægemidler anvendes til behandling af PsA (se afsnit 1.4).

Adalimumab er valgt som komparator for den bionave population. Adalimumab er en TNFi, som er førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af PsA [21]. Adalimumab 40 mg administreres subkutant hver anden uge.

Ixekizumab er valgt som komparator for den bioerfarne population. Ixekizumab er en IL-17-hæmmer, som i den nuværende lægemiddelrekommandation er det øverst placerede lægemiddel til biologisk behandlingserfarne patienter med en anden virkningsmekanisme end TNFi [21]. Ixekizumab 160 mg (to injektioner af 80 mg) administreres subkutant ved uge 0 efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge.

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

I SPIRIT-P2-studiet indgår to forskellige doseringer af ixekizumab. Kun den godkendte dosering hver fjerde uge indgår i den indirekte sammenligning med risankizumab i ansøgningen.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

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

Ixekizumab er anbefalet som standardbehandling til PsA af Medicinrådet og indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommandation til PsA [21]. Ixekizumab anvendes i den EMA-godkendte dosering med 160 mg i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver fjerde uge. Medicinrådet vurderer, at det er relevant at anvende en komparator, som ikke er en TNFi, til den biologisk behandlingserfarne population, da disse patienter tidligere vil have oplevet behandlingssvigt ved behandling med en TNFi. Derudover belyses effekten af risankizumab i forhold til lægemidler med forskellige virkningsmekanismer. Medicinrådet vurderer, at ixekizumab er en relevant komparator.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparatorer.

### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene ACR20, ACR50, PASI75, PASI90, SAE, SF-36 MCS og SF-36 PCS i den sammenlignende analyse. Alle effektmål er opgjort ved uge 24.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

De valgte effektmål er anerkendte effektmål til at belyse effekten af lægemidler til behandling af PsA. De sygdomsspecifikke effektmål ACR20 og ACR50 anvendes til at vurdere ledaffektion. PASI75 og PASI90 anvendes til at vurdere graden af afglatning af



huden hos patienter med samtidig plaque psoriasis, mens SF-36 MCS og PCS anvendes til at vurdere effekten af behandlingen på patienternes livskvalitet.

Effektmålet ACR50 måler ændring i sygdomsaktiviteten ved patientens ledaffektion og er det vigtigste effektmål til at vurdere effekten af behandling for patienter med PsA.

Medicinrådet har ikke medtaget effektmålet PASI75, da der findes data for alle lægemidler på effektmålet PASI90. Effekten på hud er mindre vigtig ved behandling af patienter med PsA.

Medicinrådet har efterspurgt data for effektmålet *modified Total Sharp Score* (mTSS), der er et radiografisk effektmål, som kan bruges til at vurdere leddestruktion og dermed sygdomsprogression, og som tidligere har indgået i Medicinrådets vurderinger af lægemidler til PsA. Ansøger har indsendt data for dette effektmål for biologisk behandlingsnaive patienter, og resultaterne indgår i den sammenlignende analyse for denne patientgruppe.

Effektmålene er opgjort efter 24 ugers behandling. Medicinrådet vurderer, at en tidshorison på 24 uger kan anvendes til at vurdere og sammenligne lægemidlernes effekt. PsA er en kronisk sygdom og behandlingen er livslang, hvorfor Medicinrådet supplerer med data efter 52 eller 56 ugers behandling for at se, om effekten er vedvarende.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har ikke identificeret direkte sammenlignende studier (head-to-head studier) af risankizumab og adalimumab eller af risankizumab og ixekizumab. Ansøger har i stedet lavet indirekte sammenlignende analyser ved en random-effects meta-analyse af hver behandling versus den fælles komparator placebo.

#### Medicinrådets vurdering af analysemethode

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

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater



**Tabel 2.4. Effektestimater for de biologisk naive populationer ved 24 uger**

Effektmål	Risankizumab		Adalimumab		Resultat	
	KEEPSAKE 1 (Placebo n=481; risankizumab n=483)	KEEPSAKE 2 § (Placebo n=118; risankizumab n=119)	SPIRIT P1 (Placebo n=106; adalimumab n=101)	SELECT PsA1 (Placebo n=423; adalimumab n=429)	Relativ risiko (95 % CI) Risankizumab vs. adalimumab	P-værdi
Andel patienter, der opnår ACR 20	Placebo: 33,5 % Risankizumab: 57,3 %		Placebo: 30,2 % Adalimumab: 57,4 %	Placebo: 45,2 % Adalimumab: 67,1 %		
Andel patienter, der opnår ACR 50	Placebo: 11,3 % Risankizumab: 33,4 %		Placebo: 15,1 % Adalimumab: 38,6 %	Placebo: 18,9 % Adalimumab: 44,3 %		
mTSS, andel patienter med ændring ≤ 0	Placebo: 87,7 % Risankizumab: 92,4 %	IA	Placebo: 71,7 % Adalimumab: 91,7 %	Placebo: 89,2 % Adalimumab: 93,0%		
Andel patienter,	Placebo: 9,9 % (n=272) Risankizumab: 52,3 % (n=273)		Placebo: 6,0 % (n=67) Adalimumab: 36,8 % (n=68)	Placebo: 16,6 % (n=211)		



Effektmål	Risankizumab		Adalimumab		Resultat	
	KEEPSAKE 1 (Placebo n=481; risankizumab n=483)	KEEPSAKE 2 § (Placebo n=118; risankizumab n=119)	SPIRIT P1 (Placebo n=106; adalimumab n=101)	SELECT PsA1 (Placebo n=423; adalimumab n=429)	Relativ risiko (95 % CI) Risankizumab vs. adalimumab	P-værdi
der opnår PASI 90				Adalimumab: 45,0 % (n=211)		
SAE, antal hændelser (%)	Placebo: 3,7 % Risankizumab: 2,5 %	[REDACTED]	Placebo: 1,9 % Adalimumab: 5,0 %	Placebo: 3,1 % Adalimumab: 3,7 %	[REDACTED]	[REDACTED]
	Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI eller SE)				Gennemsnitlig forskel (95% CI)	P-værdi
SF-36 MCS, point	[REDACTED]	[REDACTED]		Placebo: 2,44 (8,93) Adalimumab: 4,06 (8,88)	[REDACTED]	[REDACTED]
			IA			
SF-36 PCS, point	Placebo: 3,2 (2,5; 3,9) Risankizumab: 6,5 (5,8; 7,2)	[REDACTED]	Placebo: 2,9 (1,0) Adalimumab: 6,8 (0,9)	Placebo: 4,26 (8,19)	[REDACTED]	[REDACTED]



Effektmål	Risankizumab	Adalimumab	Resultat			
	<b>KEEPSAKE 1</b> (Placebo n=481; risankizumab n=483)	<b>KEEPSAKE 2 §</b> (Placebo n=118; risankizumab n=119)	<b>SPIRIT P1</b> (Placebo n=106; adalimumab n=101)	<b>SELECT PsA1</b> (Placebo n=423; adalimumab n=429)	<b>Relativ risiko (95 % CI)</b> <b>Risankizumab vs.</b> <b>adalimumab</b>	<b>P-</b> <b>værdi</b>
					Adalimumab: 7,80 (8,17)	

§ Biologisk naive population.

IA: Ikke angivet.

#: Opgjort for den samlede studiepopulation (biologisk behandlingsnaive og biologisk behandlingserfarne).



**Tabel 2.5. Effektestimater for biologisk erfarne patienter ved 24 uger**

Effekt-mål	Risankizumab	Ixekizumab	Resultat	
	KEEPSAKE 2 § (Placebo n=101; risankizumab n=105)	SPIRIT P2 (Placebo n=118; ixekizumab n=122)	Relativ risiko (95 % CI) Risankizumab vs. ixekizumab	P-værdi
Andel patienter, der opnår ACR 20		Placebo: 19 % Ixekizumab: 53 %		
Andel patienter, der opnår ACR 50		Placebo: 5 % Ixekizumab: 35,2 %		
Andel patienter, der opnår PASI 90		Placebo: 12 % (n=67) Ixekizumab: 44 % (n=68)		
SAE		Placebo: 3,4 % Ixekizumab: 2,5 %		
	<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI eller SE)</b>		<b>Gennemsnitlig forskel (95% CI)</b>	
SF-36 MCS, point		Placebo: 0,9 (1,3) Ixekizumab: 3,6 (1,2)		
SF-36 PCS, point		Placebo: 3,3 (1,4) Ixekizumab: 8,9 (1,3)		

§ Biologisk erfarne population.

# Opgjort for den samlede studiepopulation (biologisk behandlingsnaive og biologisk behandlingserfarne).





### 2.4.3 Sygdomsaktivitet

Ledaffektion er det vigtigste effektmål til at vurdere sygdomsaktivitet og effekt af behandling hos patienter med PsA. Sygdomsaktivitet målt som ledaffektion kan vurderes ved de kompositte værktøjer *American College of Rheumatology (ACR)* og *modified Total Sharp Score (mTSS)*.

#### 2.4.3.1 ACR20 og ACR50

ACR20 og ACR50 er effektmål, der måler ændring i sygdomsaktiviteten ved patientens ledaffektion. Effektmålet opgøres som andelen af patienter, der opnår hhv. 20 % og 50 % forbedring i ledaffektionen. For at opnå ACR20 skal patienten opnå 20 % forbedring i både ømme og hævede led samt 20 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem domæner: Patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VAS doctor), HAQ-DI score, som måler patientens funktionsniveau og C-reaktivt protein (CRP). For at opnå ACR50 skal patienten opnå 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af de fem domæner. ACR50 er det vigtigste effektmål til at vurdere effekten af behandling for patienter med PsA.

#### Biologisk behandlingsnaive patienter

I KEEPSAKE 1 og 2 opnåede hhv. 57,3 % og 56,3 % af de biologisk behandlingsnaive patienter ACR20 ved behandling med risankizumab ved uge 24. I SPIRIT-P1 og SELECT-PsA 1 opnåede hhv. 57,4% og 67,1 % af patienter behandlet med adalimumab ACR20. I alle fire studier sås et stort placeborespons (30,2 % - 45,2 %). Den sammenlignende analyse viste ingen forskel i effekt mellem risankizumab og adalimumab opgjort ved effektmålet ACR20 (relativ risiko (95% CI): [redacted]).

Andelen af biologisk behandlingsnaive patienter, der opnåede ACR50 ved behandling med risankizumab i KEEPSAKE 1 og 2, var hhv. 33,4 % (162/483) og [redacted]. I SPIRIT-P1 og SELECT-PsA 1 opnåede hhv. 38,6 % (39/101) og 44,3 % (190/429) patienter ACR50 ved behandling med adalimumab. Mellem 11,3 % og 18,9 % af patienter, som i de fire studier modtog placebo, opnåede ACR50. Den sammenlignende analyse viste ingen forskel i lægemidlernes effekt opgjort ved effektmålet ACR50 (relativ risiko (95% CI): [redacted]).

#### Biologisk behandlingserfarne patienter

For biologisk behandlingserfarne patienter opnåede [redacted] af patienter, behandlet med risankizumab i KEEPSAKE 2, ACR20, sammenlignet med 53 % af patienter, behandlet med ixekizumab i SPIRIT P2. Hhv. [redacted] og 19 % af patienter, som modtog placebo, opnåede ACR20. Den sammenlignende analyse viste ingen forskel i lægemidlernes effekt hos behandlingserfarne patienter målt ved dette effektmål (relativ risiko (95% CI): [redacted]).

[redacted] af patienter, som blev behandlet med risankizumab i KEEPSAKE 2, opnåede ACR50, mens 35,2 % (43/122) af patienter, der blev behandlet med ixekizumab



i SPIRIT P2, opnåede ACR50. [redacted] var andelen af patienter, som opnåede ACR50, mens de modtog placebo, [redacted]. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i lægemidlernes effekt (relativ risiko (95% CI): [redacted]).

#### **Data med længere opfølgningstid**

Data for uge 52 fra KEEPSAKE 1 og 2 viste, at sammenlignet med uge 24 så effekten ikke ud til at være aftaget målt ved ACR50 for både biologisk behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter, som blev behandlet med risankizumab (hvv.

[redacted] for behandlingsnaive patienter og [redacted] for behandlingserfarne patienter). Det samme var tilfældet ved behandling med adalimumab i SELECT-PsA 1 (220 af 429 biologisk behandlingsnaive patienter opnåede ACR50 ved uge 56) og ixekizumab i SPIRIT P2 (51 af 122 biologisk behandlingserfarne patienter opnåede ACR50 ved uge 52 (opgjort for patienter, som oprindeligt var randomiseret til ixekizumab, ITT-populationen)) [26,29].

#### **Medicinrådets vurdering af ACR20 og ACR50**

Alle tre lægemidler viste en forbedret effekt sammenlignet med placebo.

Hos behandlingsnaive patienter viste den sammenlignende analyse ingen forskel i effekt på ledaffektion mellem risankizumab og adalimumab målt ved effektmålene ACR20 og ACR50.

For behandlingserfarne patienter kunne den sammenlignende analyse ikke påvise en forskel i effekt mellem risankizumab og ixekizumab vedr. effektmålene ACR20 og ACR50. Konfidensintervallet for sammenligningerne er dog meget brede, hvilket medfører usikkerhed for sammenligningen af lægemidlernes effekt. For ACR50 var effekten i interventionsarmen lavere for risankizumab sammenlignet med ixekizumab ([redacted] % vs. 35,2 %). Dog er der så stor usikkerhed ved den indirekte sammenligning, hvilket ses ved et meget bredt konfidensinterval, at Medicinrådet ikke kan konkludere, om risankizumab har en dårligere, bedre eller sammenlignelig effekt sammenlignet med ixekizumab.

Medicinrådet fremhæver, at effekten hos netop denne patientgruppe er særlig relevant, da det i dansk klinisk praksis hovedsageligt vil være behandlingserfarne patienter, der er kandidater til behandlingen.

For alle tre lægemidler, som indgår i vurderingen, vurderer Medicinrådet, at der er en vedvarende effekt af behandlingen i mindst et år.

#### **2.4.3.2 Modified total sharp score (mTSS)**

mTSS er et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. mTSS indgik ikke i studierne KEEPSAKE 2 og SPIRIT P2, og derfor indgår effektmålet ikke for biologisk behandlingserfarne patienter i den sammenlignende analyse.

I KEEPSAKE 1 havde 92,4 % af patienterne, der blev behandlet med risankizumab, ingen radiologisk progression (mTSS  $\leq$  0) efter 24 ugers behandling. For patienter behandlet med placebo var andelen uden radiologisk progression (mTSS  $\leq$  0) 87,7 %. I SPIRIT P1 og SELECT-PsA 1 havde hhv. 91,7 % og 93,0 % af patienter behandlet med adalimumab



ingen radiologisk progression (mTSS  $\leq$  0). For patienter behandlet med placebo var andelen uden radiologisk progression (mTSS  $\leq$  0) hhv. 71,7 % og 89,2 %. Den sammenlignende analyse viste ingen forskel i lægemidlernes effekt målt ved effektmålet mTSS (relativ risiko (95% CI): [redacted])).

#### **Data med længere opfølgningstid**

Ved uge 52 havde [redacted] patienter i KEEPSAKE 1 ingen radiologisk progression (mTSS  $\leq$  0). Andelen af patienter uden radiologisk progression er ikke opgjort efter et års behandling i studierne SELECT-PsA 1 og SPIRIT P1.

#### **Medicinrådet vurdering af mTSS**

En sammenlignelig andel af patienterne, som modtog behandling med risankizumab eller adalimumab i de tre studier, havde ingen radiologisk progression målt ved effektmålet mTSS. Medicinrådet bemærker dog, at det i publikationen af KEEPSAKE 1-studiet fremgår, at risankizumab ikke havde en signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo på den gennemsnitlige ændring i mTSS efter 24 uger [23].

Der var forskel i placeboresponsen mellem de tre studier, hvilket bidrager med usikkerhed til sammenligningen. Desuden er 24 ugers behandling en relativ kort tidsperiode til vurdering af, om der er forskel i lægemidlernes effekt på radiologisk progression.

#### **2.4.4 PASI90**

PASI er et mål for sværhedsgraden af plaque psoriasis, der kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad på en skala fra 0-72, hvor højere score indikerer sværere grad af psoriasis. PASI90 reflekterer reduktion i PASI-værdi med 90 %, dvs. det er et mål for næsten fuldkommen afglatning af huden. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der har opnået PASI90.

#### **Biologisk behandlingsnaive patienter**

I KEEPSAKE 1 og 2 var andelen af patienter, der opnåede PASI90 ved behandling med risankizumab hhv. 52,3 % (143/273) og [redacted]. I SPIRIT-P1 og SELECT PSA1 var andelen af patienter, som opnåede PASI90 hhv. 36,8 % (25/68) og 45,0 % (95/211) ved behandling med adalimumab. Andelen af patienter, som modtog placebo og opnåede PASI90, var mellem 6 % og 16,6 % i de fire studier. Resultatet af den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel mellem lægemidlernes effekt (relativ risiko (95% CI): [redacted])).

#### **Biologisk behandlingserfarne patienter**

Andelen af patienter, der opnåede PASI90 i KEEPSAKE 2 var [redacted] for patienter behandlet med risankizumab og [redacted] for patienter, der modtog placebo. I SPIRIT P2 opnåede 44 % (30/68) af patienterne, der blev behandlet med ixekizumab og 12 % (8/67) af patienter, der modtog placebo, PASI90.

Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise en forskel i effekt mellem lægemidlerne vedrørende effektmålet PASI90 (relativ risiko (95% CI): [redacted])).



#### Data med længere opfølgningstid

Ved uge 52 var andelen af biologisk behandlingsnaive patienter i KEEPSAKE 1 og 2, som blev behandlet med risankizumab og opnåede PASI90, hhv. [redacted] patienter og [redacted] patienter. I SELECT-PsA 1 opnåede 99 af 211 patienter behandlet med adalimumab PASI90 [26]. For biologisk behandlingserfarne patienter, som blev behandlet med risankizumab i KEEPSAKE-2, opnåede [redacted] patienter PASI90 ved uge 52. I SPIRIT-P2 opnåede 34 ud af 68 biologisk behandlingserfarne patienter (biologisk behandlingserfarne) behandlet med ixekizumab hhv. PASI90 [29].

#### Medicinrådets vurdering af PASI90

Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem risankizumab og adalimumab hos behandlingsnaive patienter. Konfidensintervallet ligger dog overvejende over 1,0, hvilket indikerer, at risankizumab kan have en bedre effekt på hudaffektion hos disse patienter.

For behandlingserfarne patienter viste den sammenlignende analyse ingen forskel i effekt af ixekizumab og risankizumab på effektmålet PASI90. Konfidensintervallet for sammenligningen er dog bredt, hvilket bidrager med usikkerhed til sammenligningen af lægemidlernes effekt.

For alle tre lægemidler indikerer langtidsdata, at effekten er vedvarende i minimum et år.

#### 2.4.5 Livskvalitet SF-36

Livskvalitet er i studierne målt ved det generiske spørgeskema SF-36, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorer 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. Ansøger har indsendt data for den sammenfattede score for den fysiske (PCS) og den mentale (MCS) komponent.

Effekten på livskvalitet målt ved den mentale og fysiske komponent af SF-36 var for behandlingsnaive patienter behandlet med risankizumab i studierne KEEPSAKE 1 og 2 hhv. [redacted] (MCS) og 6,5 og [redacted] point (PCS) ændring fra baseline. For patienter, der modtog placebo, var den gennemsnitlige ændring fra baseline hhv. [redacted] (MCS) og 3,2 og [redacted] point (PCS). For behandlingserfarne patienter, der modtog behandling med risankizumab i KEEPSAKE 2, var ændringen fra baseline hhv. [redacted] point. For patienter, der modtog placebo, var den gennemsnitlige ændring fra baseline hhv. [redacted] point (MCS) og 0,51 point (PCS). Øvrige absolutte resultater fremgår af Tabel 2-4 og Tabel 2-5.

De sammenlignende analyser mellem risankizumab og adalimumab for behandlingsnaive patienter kunne ikke påvise forskel i lægemidlernes effekt på SF-36 PCS (relativ risiko (95% CI): [redacted]) eller SF-36 MCS (relativ risiko (95% CI): [redacted]). Sammenligningerne mellem risankizumab og ixekizumab hos behandlingserfarne patienter kunne ligeledes ikke påvise forskel i lægemidlernes effekt



(relativ risiko (95% CI) for SF-36 MCS: [redacted] og SF-36 PCS:  
[redacted]

#### **Data med længere opfølgningstid**

Ved uge 52 viste data fra KEEPSAKE 1 og 2 for behandlingsnaive patienter, som blev behandlet med risankizumab, at effekten på livskvalitet var hhv. [redacted] (MCS) og [redacted] point (PCS) ændring fra baseline. For behandlingserfarne patienter var ændringen fra baseline hhv. [redacted] (MCS) og [redacted] (PCS) point. I SELECT-PsA 1 var ændringen fra baseline for biologisk behandlingsnaive patienter behandlet med adalimumab 8,9 point (PCS) og 4,3 point (MCS) ved uge 56 [26]. I SPIRIT-P2 var ændringen fra baseline for biologisk behandlingserfarne patienter behandlet med ixekizumab 7,4 point (PCS) og 4,1 point (MCS).

#### **Medicinrådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36**

For alle lægemidler er effekten på livskvalitet lille målt ved SF-36 MCS og PFS. Effekten er lille hos både behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Inden for kronisk leddegigt har et studie vist, at for den sammenfattede score for MCS er den mindste klinisk relevante forskel 3,1 point [27]. Ligeledes inden for kronisk leddegigt har et studie vist, at for den sammenfattede score for PCS er den mindste klinisk relevante forskel 7,2 point [28]. Ingen af lægemidlerne i sammenligningen har en effekt, der er større end disse mindste klinisk relevante forskelle sammenlignet med placebo. Data ved uge 52/56 viste, at der ikke var yderligere forbedring i livskvalitet ved længere tids behandling.

#### **2.4.6 Subgruppeanalyse**

Medicinrådet har efterspurgt data for patientgrupperne, som hhv. modtager risankizumab i kombination med MTX, og som modtager risankizumab som monoterapi, for at undersøge, om effekten drives af MTX i KEEPSAKE-studierne. Ansøger har indsendt data på dette opdelt i behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Ansøger har sammenlagt data for behandlingsnaive patienter fra KEEPSAKE 1 og KEEPSAKE 2 i opgørelsen. Patienter, der modtager risankizumab som monoterapi, er defineret som de patienter, der ved baseline ikke modtager csDMARD, NSAID'er eller orale kortikosteroider. Der er ikke foretaget en sammenlignende analyse mellem patientgrupperne som hhv. modtager risankizumab i kombination med MTX og som modtager risankizumab som monoterapi. Effektestimaterne kan ses i Tabel 2.6 og Tabel 2.7.



**Tabel 2.6 Effektestimater for biologisk behandlingsnaive patienter ved 24 uger opdelt efter behandling med MTX**

<b>KEEPsAKE 1 og 2, biologisk behandlingsnaive patienter</b>				
	<b>Risankizumab med samtidig MTX</b> (Placebo N=381; risankizumab N=379)	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>	<b>Risankizumab monoterapi</b> (Placebo N=46; Risankizumab N=59)	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>
Andel patienter, der opnår ACR 20	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Andel patienter, der opnår ACR 50	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Andel patienter, der opnår PASI 90	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	<b>Gennemsnitlig ændring (95 % CI)</b>	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>	<b>Gennemsnitlig ændring (95 % CI)</b>	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>
mTSS §	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SF-36 PCS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

§ Kun indsamlet i KEEPsAKE 1.



**Table 2.7 Effektestimater for biologisk behandlingserfarne patienter ved 24 uger opdelt efter behandling med MTX**

KEEPsAKE 2, biologisk behandlingserfarne patienter				
	Risankizumab med samtidig MTX (Placebo N=33; risankizumab N=45)	Absolut forskel (95 % CI)	Risankizumab monoterapi (Placebo N=17; Risankizumab N=16)	Absolut forskel (95 % CI)
ACR 20				
ACR 50				
PASI 90				
	<b>Gennemsnitlig ændring (95 % CI)</b>	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>	<b>Gennemsnitlig ændring (95 % CI)</b>	<b>Absolut forskel (95 % CI)</b>
SF-36 PCS				

**Medicinerådets vurdering**

Data tyder ikke på, at effekten bæres alene af MTX. Der er få patienter i hver subgruppe, og resultaterne er derfor behæftet med usikkerhed.

Placeboresponset er for både biologisk behandlingsnaive og biologisk behandlingserfarne patienter højere for patienter, der modtager MTX i tillæg til placebo sammenlignet med placebo alene. Dette er forventeligt, da MTX forventes at have en positiv effekt på patienternes sygdomsaktivitet. Respons for risankizumab er ensartet for behandlingsnaive patienter, mens det for behandlingserfarne patienter kan være højere for risankizumab som monoterapi. Subgruppe-analyserne er dog baseret på meget få patienter, og Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere på baggrund af dette sparsomme data.



## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

### 2.5.1 Alvorlige uønskede hændelser

Ansøger har udarbejdet en indirekte analyse af alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) i de inkluderede studier til sammenligning mellem risankizumab og adalimumab til biologisk behandlingsnaive patienter og mellem risankizumab og ixekizumab til biologisk behandlingserfarne patienter. Data for alvorlige uønskede hændelser er ikke opgjort adskilt for behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter i KEEPsAKE 2. Data for den samlede population i KEEPsAKE 2 indgår derfor både i sammenligningen med adalimumab og ixekizumab.

Sammenligningerne viste ingen statistisk signifikant forskel; relativ risiko (95% CI) for risankizumab versus adalimumab 0,50 (0,21; 1,18) og relativ risiko (95% CI) for risankizumab versus ixekizumab 1,01 (0,18; 5,53). De absolutte resultater fremgår af Tabel 2-4 og Tabel 2-5.

#### Medicinrådets vurdering af alvorlige uønskede hændelser

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

### 2.5.2 Gennemgang af bivirkningsprofilen

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

#### Risankizumab

Risankizumab er underlagt supplerende overvågning af EMA for at sikre indsamling af yderligere data vedrørende potentielle bivirkninger og dermed styrke datagrundlaget for sikkerheden af lægemidlet [18].

Der er en øget risiko for infektioner ved behandling med risankizumab. De hyppigste bivirkninger ved behandling med risankizumab er infektioner i de øvre luftveje, svampeinfektioner, hovedpine, træthed, kløe samt reaktioner på injektionsstedet [18].

#### 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 [35].

#### 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 [36].

#### **Medicinerådets vurdering af sikkerhed**

Medicinerådet vurderer, at hvad angår sværhedsgrad af bivirkninger og mulighed for at behandle bivirkningerne, er risankizumab, ixekizumab og adalimumabs bivirkningsbyrder generelt tilsvarende. Medicinerådet bemærker, at der er færre rapporterede bivirkninger for risankizumab, i overensstemmelse med at dette lægemiddel har været kortere tid på markedet sammenlignet med adalimumab og ixekizumab.

## **2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Lægemidlerne er sammenlignet ved indirekte sammenligninger baseret på studier, hvor hvert lægemiddel er sammenlignet med placebo. Patienter med PsA er en heterogen gruppe, hvilket gør sammenligningerne mellem studierne usikre.

Vurderingen af risankizumabs effekt til behandling af biologisk behandlingserfarne patienter er baseret på en mindre patientgruppe (n=105) i ét studie. Dette bidrager med yderligere usikkerhed, hvilket afspejles i brede konfidensintervaller for sammenligningerne for denne patientgruppe.

# **3. Sundhedsøkonomisk analyse**

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

## **3.1 Analyseperspektiv**

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse har et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 18 måneder. Da dødelighed ikke inkluderes i modellen, er behandlingslængden og tidshorizonten identiske.

Omkostninger diskonteres månedligt efter 1. år med 3,5 %.



### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

En gennemsnitlig behandlingstid på 18 måneder vurderes at være i overensstemmelse med klinisk praksis for en gennemsnitlig patient med psoriasisartrit, hvor nogle patienter vil have kortere behandlingstid før præparatskift og andre vil have længere.

## **3.2 Model**

Den indsendte model er en simpel omkostningsanalyse, som sammenligner omkostninger ved behandling med risankizumab med behandling med adalimumab og ixekizumab. Da ansøger antager, at der ikke er forskel på effekt og bivirkninger mellem behandlingerne i analysen, modelleres dødelighed og livskvalitet ikke i modellen.

### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser. De indirekte sammenligninger mellem lægemidlernes effekt og sikkerhed har dog brede konfidensintervaller, og derfor er ansøgers antagelse om, at der ikke er forskel i lægemidlernes effekt og sikkerhed, behæftet med usikkerhed.

## **3.3 Omkostninger**

I omkostningsanalysen er der udelukkende inkluderet omkostninger relateret til lægemidlernes pris og patientens tid brugt på selvadministration af lægemidlerne. Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger relateret til monitorering, transport, bivirkninger og efterfølgende behandling, idet ansøger antager, at der ikke er betydende forskel mellem disse for risankizumab, adalimumab og ixekizumab.

### **3.3.1 Lægemiddelomkostninger**

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:

- Risankizumab: 150 mg subkutan injektion i uge 0 og 4, herefter én gang hver 12 uge
- Adalimumab: 40 mg subkutan injektion hver anden uge
- Ixekizumab: 160 mg subkutan injektion (givet som to 80 mg injektioner) i uge 0, herefter 80 mg hver fjerde uge

### **Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-1.



**Tabel 3.1. Lægemiddelpriser anvendt i omkostningsanalysen, SAIP (1. april 2022)**

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

### 3.3.2 Patientomkostninger

Ansøger har fastsat omkostningerne relateret til patientens tid brugt på selvadministration for risankizumab, ixekizumab og adalimumab på baggrund af [Medicinerådets Omkostningsanalyse vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis](#) [37]. Her antages det, at det tager 10 minutter for en patient at administrere én subkutan injektion og 15 minutter for en patient at administrere to på hinanden følgende subkutane injektioner.

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger.

## 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 risankizumab og adalimumab, samt ca. ■ DKK ved sammenligning mellem risankizumab og ixekizumab.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 90.000 DKK ved sammenligning mellem risankizumab og adalimumab samt 29.000 DKK ved sammenligning mellem risankizumab og ixekizumab.

Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-2.



**Tabel 3.2. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med en tidshorisont på 18 måneder, DKK, diskonterede tal (3,5 %)**

	Risankizumab	Adalimumab	Ixekizumab
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Patientomkostninger	213	1.161	595
Totale omkostninger	████████	████████	████████
<b>Inkrementelle omkostninger (Risankizumab vs. Komparator)</b>		████████	████████

### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har ikke foretaget følsomhedsanalyser.

## 4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da risankizumab indgår 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 risankizumab vil opnå over de næste fem år.

## 5. Diskussion

Risankizumabs effekt var sammenlignelig med effekten af adalimumab hos behandlingsnaive patienter vedr. effektmålene ACR20 og ACR50. De radiologiske data viste, at andelen af patienter, der var progressionsfrie efter 24 uger ( $mTSS \leq 0$ ), var sammenlignelig mellem lægemidlerne. Dog fremgår det af publikationen for KEEpSAKE 1-studiet, at risankizumab ikke havde en signifikant bedre effekt på den gennemsnitlige ændring i mTSS sammenlignet med placebo [23], og risankizumabs effekt målt ved dette effektmål er usikker.

For behandlingserfarne patienter kunne den sammenlignende analyse ikke påvise en forskel i effekt på ledaffektion målt ved effektmålene ACR20 og ACR50 mellem risankizumab og ixekizumab. For effektmålet ACR50 antydede punkttestimatet dog en dårligere effekt (relativ risiko (95% CI): ██████████). Den indirekte sammenligning var forbundet med stor usikkerhed, og konfidensintervallet for sammenligningen var meget bredt, og der kunne ikke påvises en forskel. Sammenligningen er baseret på ét studie med få patienter for hvert lægemiddel, og det er usikkert, at risankizumab har lige så god effekt som ixekizumab hos



behandlingserfarne patienter. Det er muligt, at nye studier vil kunne ændre konklusionen. Effekten hos behandlingserfarne patienter er særlig vigtig, fordi langt størstedelen af patienter med PsA, som er kandidater til biologisk behandling i Danmark, starter i behandling med adalimumab i første linje. Patienter, der vil være kandidater til behandling med risankizumab i Danmark, vil derfor primært være biologisk behandlingserfarne patienter.

Risankizumab har god effekt på hudpåvirkningen hos patienter med samtidig plaque psoriasis hos både behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Effekten på led ser derimod ikke ud til at være lige god hos begge patientgrupper, og effekten hos behandlingserfarne patienter ser ud til at være dårligere end effekten hos behandlingsnaive patienter.

Patienterne i studierne har ikke moderat til svær plaque psoriasis, og der er derfor ikke foretaget en sammenlignende analyse for patienter med psoriasisartrit og samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

Bivirkningsbyrden for risankizumab, adalimumab og ixekizumab var generelt tilsvarende, og for alle tre lægemidler er der ved behandling en øget risiko for infektioner. Medicinrådet bemærker, at der er færre rapporterede bivirkninger for risankizumab, i overensstemmelse med at dette lægemiddel har været kortere tid på markedet sammenlignet med adalimumab og ixekizumab.



## 6. Referencer

1. Giannelli A. A Review for Physician Assistants and Nurse Practitioners on the Considerations for Diagnosing and Treating Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* [internet]. 2019;6(1):5–21. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-018-0133-3>
2. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol* [internet]. 2018;55(3):271–94. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8630-7>
3. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2016;46(3):291–304. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216300646>
4. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* [internet]. 2014;13(4–5):496–502. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214000627>
5. Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, et al. Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis. Szodoray P, red. *PLoS One* [internet]. 2015;10(6):e0128262. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128262>
6. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci* [internet]. 2018;19(2):530. Tilgængelig fra: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/530>
7. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):291–304.
8. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. *Lægehåndbogen*. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
9. Deleuran B, Kristensen S, Horn HC, Juul L, Kowalski MR, Loft AG, et al. National behandlingsvejledning: Psoriasis arthritis [internet]. [citeret 3. august 2022]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/psoriasis-arthritis/>
10. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(10):957–70. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505557>
11. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2017;69(11):1692–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23249>
12. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(10):1389–96. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.171094>
13. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther* [internet].



- 2016;3(1):91–102. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-016-0029-z>
14. Sunkureddi P, Doogan S, Heid J, Benosman S, Ogdie A, Martin L, et al. Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(5):638–47. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170500>
  15. Pedersen OB V, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2008;67(10):1422–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208866>
  16. Gigtforeningen. Nøgletal for gigtsygdomme. Gigtforeningen [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.gigtforeningen.dk/media/3434/gigtforeningens-noegletalspublikation-2017.pdf>
  17. European Medicines Agency (EMA). EPAR - risankizumab. 2021.
  18. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - risankizumab.
  19. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende risankizumab som mulig standard- behandling til moderat til svær plaque psoriasis. 2019.
  20. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis ( PsA ) [internet]. 2016. Tilgængelig fra: [http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr\\_psa\\_33.pdf](http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr_psa_33.pdf)
  21. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for anvendelse af biologisk behandling af psoriasisartrit [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)
  22. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA). 2017; Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4358/psa-beh-31-267934.pdf>
  23. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225–31.
  24. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):351–8.
  25. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227–39.
  26. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):1–12.
  27. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of t. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2017;76(1):79–87. Tilgængelig fra: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209709>
  28. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–27.



29. Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: Week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(11):2001–11.
30. Magee C, Jethwa H, Fitzgerald OM, Jadon DR. Biomarkers predictive of treatment response in psoriasis and psoriatic arthritis : a systematic review. 2021;1–14.
31. Glinthborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382–90.
32. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–71.
33. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):132–7.
34. Skougaard M, Jørgensen TS, Rifbjerg-Madsen S, Coates LC, Egeberg A, Amris K, et al. Relationship Between Fatigue and Inflammation, Disease Duration, and Chronic Pain in Psoriatic Arthritis: An Observational DANBIO Registry Study. *J Rheumatol* [internet]. 2020;47(4):548–52. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.181412>
35. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Taltz.
36. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Humira [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf)
37. Medicinrådet. Omkostningsanalyse vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. 2022.





## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
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](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	31. august 2022	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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