

Medicinrådets protokol for vurdering af ixekizumab til behandling af rygsøjlegigt

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Godkendt af Medicinerådet 12. november 2020

Dokumentnummer 93514

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

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

1 Begreber og forkortelser

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

2 Introduktion

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

2.1 Rygsøjlegigt

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

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

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

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

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

2.2 Ixekizumab

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

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

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

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

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

2.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

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

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

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

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

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

Tabel 1. Effektmål

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

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

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

3.3.1 Kritiske effektmål

Sygdomsaktivitet

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

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) bruges til at vurdere forbedringer i patienternes sygdom. ASAS40 opnås, når der er en forbedring på mindst 40 % og en absolut forbedring på ≥ 2 point på en skala fra 0-10 inden for mindst tre af følgende områder: Patientens samlede vurdering af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge (score fra 0-10), smertevurdering (score fra 0-10), funktion målt ved Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (score fra 0-10) og inflammation (morgenstivhedens sværhedsgrad og varighed) (score fra 0-10).

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

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

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

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

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

Bivirkninger

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

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

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

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

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

Livskvalitet (SF-36)

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

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

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

3.3.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

4 Litteratursøgning

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

Klinisk spørgsmål 1

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

COAST V (NCT02696785):

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

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

Klinisk spørgsmål 2

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

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

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

Særlige forhold i denne protokol

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

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

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

8 Relation til behandlingsvejledning

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

9 Referencer

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

14. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [internet]. 2006;54(7):2136–46. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21913>
15. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2013;72(6):815–22. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201766>
16. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt. 2020;(juli):1–13. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-_med_lægemeddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf
17. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2014;66(12):1783–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22392>
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
19. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet* [internet]. 2018;392(10163):2441–51. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618319469>
20. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2020;79(2):176–85. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-216118>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

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

12 Bilag 1 - søgestreng

Søgetermer til PubMed

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

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

Feltkoder, PubMed

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgetermer CENTRAL, Cochrane Library

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

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

Feltkoder, CENTRAL

ti: title

ab: abstract

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

pt = publication type