

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab som mulig standardbehandling til psoriasisartrit

Handelsnavn	Taltz
Generisk navn	Ixekizumab
Firma	Eli Lilly A/S
ATC-kode	L04AC13
Virkningsmekanisme	Ixekizumab er et IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer selektiv protein interleukin-17A (IL-17A og IL-A/F) og inhiberer den inflammatoriske signalering, som kan føre til betændelse.
Administration/dosis	Gives subkutan, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.
EMA-indikation	Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD).
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	34410
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	6
8	Bilag	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ixekizumab som mulig standardbehandling af psoriasisartrit (PsA) til behandlingsnaive og -erfarne patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

1. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionative patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?*
2. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?*
3. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionative patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?*
4. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?*

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning d. 26. februar 2018, og protokollen blev sendt til Eli Lilly d. 25. april 2018.

Den endelige ansøgning blev modtaget d. 20. august, og Medicinrådet har gennemført vurderingen af ixekizumab på 16 uger og 2 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab, dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

4 Høring

Eli Lilly havde ikke kommentarer til kategoriseringen (se bilag 3).

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har sammenlignet omkostningerne ved ixekizumab med adalimumab og secukinumab for hhv. bionave og bioerfarne patienter. Omkostningerne er større ved behandling med ixekizumab end med adalimumab. På denne baggrund er Amgros' vurdering, at der ikke er et rimeligt forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi for de bionave patienter. For de bioerfarne patienter er vurderingen, at der er et rimeligt forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi sammenlignet med secukinumab. Amgros har vurderet, at ansøgers budgetkonsekvensanalyse er rimelig, og denne estimerer budgetkonsekvenserne til at være ca. -75.000 kr. i år 1, -0,3 mio. kr. i år 2 og -0,7 mio. kr. i år 3 (AIP-priser).

Amgros' beslutningsgrundlag er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indgåede aftale med Eli Lilly om pris for ixekizumab, samt gældende aftalepris på komparatorer, herunder priser på biosimilære alternativer.

Amgros vurderer, at det vil være hensigtsmæssigt, at ixekizumab anbefales som mulig standardbehandling og indplaceres i lægemiddelrekommandationen, så lægemidlet i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med de øvrige 1. linjebehandlinger.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som henholdsvis bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor	Region Nordjylland
Hanne M. Lindegaard Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
Thomas Adelsten Uddannelsesansvarlig overlæge	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Damkier Professor, overlæge, dr.med., ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
Anett Brøgger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Jane Skov og Nicoline Kerzel Duel (projektdeltagere) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til patienter med psoriasisarthritis (PsA). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	12-12-2018
Firma	Eli Lilly (ansøger)
Lægemiddel	Ixekizumab (Taltz)
Indikation	Psoriasisarthritis

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab
- Amgros vurderer at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab
- Amgros vurderer at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at ixekizumab (Taltz) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab i følgende to patientgrupper:

- Bionære patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- Bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis

Medicinerådet har vurderet, at ixekizumab (Taltz) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med secukinumab (Cosentyx) i følgende to patientgrupper:

- Bionære patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- Bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis

Behandling med ixekizumab (Taltz) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med biosimilær adalimumab i patientgrupperne, som Amgros har vurderet.

Behandling med ixekizumab (Taltz) er forbundet med ubetydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med secukinumab (Cosentyx) i patientgrupperne, som Amgros har vurderet. Meromkostningerne drives af prisen på ixekizumab (Taltz).

Med den nuværende SAIP på ixekizumab (Taltz) vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige i forhold til den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med adalimumab.

Med den nuværende SAIP på ixekizumab (Taltz) vurderer Amgros, at de ubetydelige meromkostningerne **er** rimelige i forhold til den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med secukinumab (Cosentyx).

Amgros har indgået en aftale med Eli Lilly om indkøb af ixekizumab (Taltz) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for ixekizumab (Taltz).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
P1: bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis	adalimumab	Ingen klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt
P2: bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis	secukinumab	Ingen klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Acceptabelt
P3: bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis	adalimumab	Ingen klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt
P4: bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis	secukinumab	Ingen klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Acceptabelt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for ixekizumab (Taltz). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med ixekizumab (Taltz) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab for patientgrupperne **P1** og **P3**:

- Bionaiive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- Bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis

Behandling med ixekizumab (Taltz) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med secukinumab (Cosentyx) for patientgruppen **P2** og **P4**:

- Bionaiive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- Bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis

I tabel 2, 3, 4 og 5 illustreres de estimerede omkostninger ved behandling med ixekizumab (Taltz) sammenlignet med adalimumab og secukinumab (Cosentyx) for valgte patientgrupper.

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P1 år 1, kr.

Omkostningselement	Adalimumab	Ixekizumab (Taltz) Q4W	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	DKK 70.206	DKK 114.275	DKK 44.069
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 72.847	DKK 116.916	DKK 44.069

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P2 år 1, kr.

Omkostningselement	Secukinumab (Cosentyx)	Ixekizumab (Taltz) Q4W	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	DKK 126.528	DKK 114.275	DKK -12.253
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 129.169	DKK 116.916	DKK -12.253

Tabel 4: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P3 år 1, kr.

Omkostningselement	Adalimumab	Ixekizumab (Taltz) Q2W	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	DKK 70.206	DKK 138.763	DKK 68.556
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 72.847	DKK 141.403	DKK 68.556

Tabel 5: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P4 år 1, kr.

Omkostningselement	Secukinumab (Cosentyx)	Ixekizumab (Taltz) Q2W	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	DKK 126.529	DKK 138.763	DKK 12.234
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 129.169	DKK 141.403	DKK 12.234

I tabel 6 og 7 ses følsomhedsanalyser. Der er anvendt en start-dosis på lægemidlerne der gør at år 1 vil være dyrere end efterfølgende år. Dette har betydning for meromkostningerne ved behandling med ixekizumab (Taltz), da behandling varende længere end et år vil resultere i lavere gennemsnitsomkostninger per patient per år.

Tabel 6: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger og meromkostninger for P1-2 år 1 og over 3 år, kr.

Behandlingsregime	År 1		År 3	
	Omkostninger	Meromkostninger	Omkostninger	Meromkostninger
Ixekizumab (Taltz) Q4W	DKK 116.916		DKK 319.816	
Adalimumab	DKK 72.847	DKK 44.069	DKK 208.024	DKK 111.792
Secukinumab (Cosentyx)	DKK 129.169	DKK -12.253	DKK 325.828	-DKK 6.012

Tabel 7: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger og meromkostninger for P3-4 år 1 og over 3 år, kr.

Behandlingsregime	1 år		3 år	
	Omkostninger	Meromkostninger	Omkostninger	Meromkostninger
Ixekizumab (Taltz) Q2W	DKK 141.403		DKK 338.901	
Adalimumab	DKK 72.847	DKK 68.556	DKK 208.024	DKK 130.877
Secukinumab (Cosentyx)	DKK 129.169	DKK 12.234	DKK 320.426	DKK 18.475

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på -75.000 kr. år 1, -0,3 mio. kr. år 2 og -0,7 mio. kr. år 3. for patientgrupperne.

Markedsforhold

Amgros har indgået en aftale med Eli Lilly om indkøb af ixekizumab (Taltz) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Der er fornyeligt kommet biosimilære versioner af Humira på det danske marked. Amgros har derfor brugt den billigste udgave til at sammenligne de inkrementelle omkostninger med, hvilket har betydning for resultaterne.

I forhold til eksisterende behandlingsvejledning er det Amgros vurdering at det vil være hensigtsmæssigt, at ixekizumab (Taltz) anbefales og indplaceres, så den i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med de øvrige 1. linjebehandlinger.

IXEKIZUMAB (TALTZ)

PSORIASISARTRIT

Opsummering

Baggrund

Ixekizumab (Taltz), alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af psoriasisartrit (PsA) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke tolererer en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Amgros's vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Eli Lilly (herefter omtalt som ansøger), som er markedsføringstilladelsesindehaver af ixekizumab (Taltz).

Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling til patienter med psoriasisarthritis (PsA). I analyserne sammenlignes behandling med ixekizumab (Taltz) med behandling med adalimumab (Humira) og secukinumab (Cosentyx).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q4W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) er på 44.069 kr. og -12.253 kr. år 1.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q2W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) er på 68.556 kr. og 12.234 kr. år 1.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne ved at anbefale ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling estimeres til at være ca. - 75.000 kr. år 1, -0,3 mio. kr. år 2 og -0,7 mio. kr. år 3.

Konklusion

Overordnet konkluderer Amgros, at behandling med ixekizumab (Taltz) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx).

Liste over forkortelser

PsA	Psoriasisarthritis
MTX	Methotrexat
s.c.	Subkutan administration
i.v.	Intravenøs administration
DMARDs	Sygdomsmodificerende behandling (disease modifying anti rheumatic drugs)
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DRG	Diagnose relaterede grupper

INDHOLD

Liste over forkortelser

1. Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.4 Tidshorisont	8

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Omkostninger	9
2.2 Resultater	12
2.2.1 Følsomhedsanalyser	14

3. budgetkonsekvenser	15
3.1 Ansøgers estimater	15
3.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
3.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	15

4. Diskussion	16
----------------------	-----------

Referencer	17
-------------------	-----------

Bilag	18
--------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Eli Lilly
Handelsnavn:	Taltz
Generisk navn:	Ixekizumab
Indikation:	Ixekizumab (Taltz), alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke tolererer en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs)
ATC-kode:	L04AC13

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	20-08-2018
Endelig rapport færdig:	19-11-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	91 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Lianna Christensen Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Ixekizumab (Taltz), alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke tolererer en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Eli Lilly er markedsføringstilladelsesindehaver af ixekizumab (Taltz) og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling af PsA på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 20. august 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Eli Lilly har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af PsA i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med ixekizumab (Taltz) med adalimumab og secukinumab (Cosentyx) som angivet i Medicinrådets protokol.

1.2 Patientpopulation

Grundet manglende klare diagnostiske kriterier for PsA er prævalensen vanskelig at estimere, men fagudvalget estimerer prævalensen til 0,1%, svarende til ca. 5.800 patienter, hvor af en mindre del behandles med biologiske lægemidler(1). Ansøger baserer imidlertid populationsestimaterne på et dansk register studie af incidens og prævalens af PsA i Danmark mellem 1997-2011(2). Studiet finder en prævalens på 0,22% og en andel af biologisk behandlet patienter på 17,7%, hvilket resulterer i 2.250 patienter med PsA i biologisk behandling.

Indikation

Ixekizumab (Taltz), alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke tolererer en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).

Virkningsmekanisme

Ixekizumab (Taltz) er et IL-17 antistof.

Dosering

Ixekizumab (Taltz) administreres subkutan, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Medicinrådet har defineret adalimumab (Humira) 40 mg hver anden uge og secukinumab (Cosentyx) 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt som komparatorer.

1.3 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådets protokol definerer fire kliniske spørgsmål for vurderingen af den kliniske merværdi af ixekizumab (Taltz):

P1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionæive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

P2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

P3: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionative patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

P4: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

1.4 Tidshorisont

Indsendte analyse fra ansøger bygger på en tidshorisont på 1 og 3 år.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med ixekizumab (Taltz) sammenlignet med behandling med adalimumab eller secukinumab (Cosentyx). Analysen vurderes i følgende afsnit.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Analysen estimerer de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient, som behandles med ixekizumab (Taltz) sammenlignet med adalimumab og secukinumab (Cosentyx) over en 1 og 3-årig periode. Der anvendes et begrænset samfundsperspektiv i analysen, herunder direkte omkostninger afholdt på hospitalerne for behandling af PsA i form af anskaffelse af lægemidler, konsultationer og bivirkninger. Ansøger antager at der ikke er forskel mellem ixekizumab (Taltz) og komparatorerne ift. baggrundsbehandling med csDMARD. Ansøger anvender en tidshorisont på 3 år til at belyse konsekvenserne af induktionsdosering og forventet markedsoptag. Ansøger har inkluderet to grupper af bivirkninger, maligniteter og alvorlige infektioner. Alle omkostninger som afholdes efter 1 år diskonteres med 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektivet for analysen er rimeligt. Amgros vurderer ligesom ansøger, at lægemiddelomkostningerne er den altoverskyggende omkostningsdriver for de inkrementelle omkostninger i behandlingen imellem. Ansøgers analyse baseres på en tidshorisont på 3 år for at inkludere induktionsdosis. Amgros vurderer at en 1-årig tidshorisont bør anvendes som hovedanalyse, hvorfor Amgros korrigerer hovedanalysens tidshorisont til 1 år, og anvender ansøgers hovedanalyse som følsomhedsanalyse.

2.1.2 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør Amgros for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for ixekizumab (Taltz), adalimumab (Humira) og secukinumab (Cosentyx).

Da både ixekizumab (Taltz), adalimumab (Humira) og secukinumab (Cosentyx) gives enten alene eller i kombination med methotrexat (MTX) i samme doser, er omkostninger til MTX ikke indregnet. Ixekizumab (Taltz) doseringen og administration afhænger af plaque psoriasis status og begge regimer indgår i analysen.

De anvendte enhedspriser er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 1: Lægemiddelpriser, AIP, 27-08-2018

Behandlingsregime	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Ixekizumab (Taltz)	80 mg, 1 stk. s.c	8.162,51
Adalimumab (Humira)	40 mg, 2 stk. s.c	7.945,66
Secukinumab (Cosentyx)	150 mg, 2 stk., s.c	7.908,00

I behandlingen af PsA **uden** moderat til svær plaque psoriasis (P1-2) administreres Ixekizumab (Taltz) med en induktionsdosis på 160 mg, og derefter 80 mg hver fjerde uge, tilsvarende 13 administrationer over 1 år og 39 over 3 år. Dette regime benævnes Ixekizumab (Taltz) **Q4W**.

I behandlingen af PsA **med** moderat til svær plaque psoriasis (P3-4) administreres Ixekizumab (Taltz) med en induktionsdosis på 160 mg, og derefter 80 mg hver anden uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge, tilsvarende 16 administrationer over 1 år og 42 over 3 år. Dette regime benævnes Ixekizumab (Taltz) **Q2W**.

Adalimumab administreres som 40 mg hver anden uge, tilsvarende 26 administrationer over 1 år og 78 over 3 år.

Secukinumab (Cosentyx) administreres som 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, tilsvarende 16 administrationer over 1 år og 42 over 3 år.

Tabel 2: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger pr. patient over 1 og 3 år.

Behandlingsregime	Styrke	Administrationer		Pris pr. enhed	I alt	
		1 år	3 år		1 år	3 år
Ixekizumab (Taltz) Q4W	80 mg	13	39	8.162,51	114.275	314.414
Ixekizumab (Taltz) Q2W	80 mg	16	42	8.162,51	138.763	338.901
Adalimumab (Humira)	40 mg	26	78	3.972,83	103.294	298.115
Adalimumab (Imraldi)	40 mg	26	78	2.700,25	72.847	208.024
Secukinumab (Cosentyx)	150 mg	16	42	7.908,00	126.528	320.426

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Ansøger har i deres hovedanalyse anvendt sammenligning med Humira som komparator. Grundet at der for nylig er kommet biosimilære versioner af Humira på det danske marked, anvender Amgros AIP på den billigste version af adalimumab.

Amgros accepterer den valgte dosering, men har valgt den billigste version af adalimumab (Imraldi).

Administration

For de subkutane regimer antager ansøger at patienten gennemgår de samme konsultationer uanset behandlingsregime. Alle behandlingsregimer er subkutane, som administreres af patienten selv. Da omkostninger forbundet med administrationen ikke diverger mellem behandlingerne præsenteres disse ikke yderligere.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel.

Bivirkninger

Ansøger inkluderer udvalgte bivirkninger forbundet med maligniteter (non-melanom hudkræft, lymfom og melanom) og andelen af alvorlige infektioner. Udvælgelse af inkluderede bivirkninger er baseret på status som "ofte forekommende" i de respektive EMA SPC'er og ansøgers vurdering af, at disse bivirkninger er de mest omkostningstunge bivirkninger.(3-5)

Andelen af alvorlige infektioner anvendes pga. manglende frekvens data for de individuelle alvorlige infektioner, såsom sepsis, tuberkulose, pneumoni, hud-, led- og urinvejsinfektioner. Estimerne for andelen af alvorlige infektioner er ligeledes fundet i de respektive SPC'er.(3-5)

Tabel 3: Ansøgers estimater for andelen af maligniteter og alvorlige infektioner.

Forekomst af bivirkninger	Ixekizumab (Taltz)	Adalimumab (Humira)	Secukinumab (Cosentyx)
Maligne bivirkninger			
Non-melanom hudkræft	0	0,0096	0
Lymfom	0	0,0085	0
Melanom	0	0,0085	0
Alvorlige infektioner			
Sepsis	0	0	0
Tuberkulose	0	0	0
Pneumoni	0	0	0
Infektion i hud & blødt væv	0	0	0
Infektion i knogle og led	0	0	0
Urinvejsinfektion	0	0	0
Overordnet alvorlige infektioner	0,015	0,04	0,015

Ansøger har værdisat bivirkningerne gennem DRG2018 takster. Ved værdisætningen af en alvorlig infektion har ansøger anvendt de gennemsnitlige omkostninger med de tidligere nævnte infektioner, estimatet er således ikke vægtet med forekomsten af bivirkningerne. Non-melanom hudkræft og urinvejsinfektion antager ansøger behandles ambulant, hvorfor ansøger har anvendt DRG2018 taksten DG30L BG50A, men med ændringerne i DRG-systemet pr. 1. januar 2018 skelnes ikke længere mellem ambulante (DAGS) og stationære (DRG) takster, hvorfor ansøgers tilgang overestimerer omkostningerne forbundet med et ambulant. Amgros korrigerer dette estimat til DAGS 2017 som fremskrives til 2018 niveau.

Tabel 4: Ansøgers estimater for værdisætningen af inkluderede bivirkninger.

Bivirkning	DKK	Kilde
Maligne bivirkninger		
Non-melanom hudkræft	DKK 1.229,00	DAGS 2017 (DG30L)
Lymfom	DKK 37.317,00	DRG 2018 (DRG 1720)
Melanom	DKK 15.241,00	DRG 2018 (DRG 0921)
Alvorlige infektioner		
Sepsis	DKK 42.804,00	DRG 2018 (DRG 1805)
Tuberkulose	DKK 52.650,00	DRG 2018 (DRG 0413)
Pneumoni	DKK 23.365,00	DRG 2018 (DRG 0429)
Infektion i hud & blødt væv	DKK 21.097,00	DRG 2018 (DRG 0922)
Infektion i knogle og led	DKK 63.571,00	DRG 2018 (DRG 0877)
Urinvejsinfektion	DKK 677,00	DAGS 2017 (DG30L)
Gennemsnitlig omkostning pr. alvorlige infektion	DKK 34.027,33	

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at der er store usikkerheder ved ansøgers tilgang til at estimere omkostninger forbundet med bivirkninger. Ansøgers tilgang til at inkludere bivirkninger beror på de pågældende lægemidlers bivirkningsfrekvenser fundet i SPC'erne, og de totale forekomster af bivirkninger på tværs af indikationer og studier.

Data for adalimumab dækker over væsentlig flere indikationer, studier og et større antal af patienter end de øvrige interventioner. Sammenlignes data for maligniteter fra EMAs EPAR ved godkendelsen af adalimumabs indikation til PsA findes lignende rater som i ixekizumabs (Taltz) nuværende EPAR(6) for indikationen til behandling af PsA. Ansøger har således ikke redegjort tilstrækkeligt for bivirkningsfrekvenserne forbundet med behandling af den nærværende indikation.

Ansøgers tilgang til at værdisætte omkostningerne for en gennemsnitlig alvorlig bivirkning, medfører en risiko for overestimering af omkostningerne, da omkostninger for hver enkel bivirkning varierer i høj grad. Amgros vurderer, at ansøger ikke har redegjort tilstrækkelig for inkluderede bivirkninger, hvorfor inklusionen af bivirkningsomkostningerne er forbundet med meget stor usikkerhed.

Omkostninger til bivirkninger har en meget lille indflydelse på de samlede omkostninger, samtidig med en væsentlig usikkerhed omkring estimaterne, vurderer Amgros at en mere konservativ tilgang, som ikke inkluderer omkostninger forbundet med bivirkninger, er en mere repræsentativ tilgang. Amgros korrigerer derfor analysen.

2.2 Resultater

Analysen er et forsimplet billede af virkeligheden, hvilket betyder at der kan være usikkerheder forbundet med estimeringen af de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem. Amgros vurderer dog ligesom ansøger,

at lægemiddelomkostningerne er den altoverskyggende omkostningsdriver for de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model med Amgros' korrigeringer.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q4W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) på 44.069 kr. og -12.253 kr.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q2W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) på 68.556 kr. og 12.234 kr.

Tabellerne nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 5: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P1 år 1, kr.

Omkostningselement	Adalimumab (Imraldi)	Ixekizumab (Taltz) Q4W	Forskel
Lægemiddelomkostninger	DKK 70.206	DKK 114.275	DKK 44.069
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 72.847	DKK 116.916	DKK 44.069

Tabel 6: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P2 år 1, kr.

Omkostningselement	Secukinumab (Cosentyx)	Ixekizumab (Taltz) Q4W	Forskel
Lægemiddelomkostninger	DKK 126.528	DKK 114.275	DKK -12.253
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 129.169	DKK 116.916	DKK -12.253

Tabel 7: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P3 år 1, kr.

Omkostningselement	Adalimumab (Imraldi)	Ixekizumab (Taltz) Q2W	Forskel
Lægemiddelomkostninger	DKK 70.206	DKK 138.763	DKK 68.556
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 72.847	DKK 141.403	DKK 68.556

Tabel 8: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P4 år 1, kr.

Omkostningselement	Secukinumab (Cosentyx)	Ixekizumab (Taltz) Q2W	Forskel
--------------------	------------------------	------------------------	---------

Lægemedielomkostninger	DKK 126.528	DKK 138.763	DKK 9.594
Hospitalsomkostninger	DKK 2.641	DKK 2.641	DKK 0
Total	DKK 129.169	DKK 141.403	DKK 12.234

2.2.1 Følsomhedsanalyser

Ansøger har, som tidligere beskrevet, indsendt analyser som belyser meromkostninger over en 3-årig tidshorisont, og herunder indvirkningen af induktionsdosis på de samlede meromkostninger.

Resultatet af følsomhedsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q4W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) på 111.792 kr. og -6.012 kr. over 3 år.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med ixekizumab (Taltz) Q2W sammenlignet med behandling med adalimumab (Imraldi) og secukinumab (Cosentyx) på 130.877 kr. og 18.475 kr. over 3 år.

Tabel 9: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger og meromkostninger for P1-2 år 1 og over 3 år, kr.

Behandlingsregime	År 1		3 år	
	Omk.	Meromk.	Omk.	Meromk.
Ixekizumab (Taltz) Q4W	DKK 116.916		DKK 319.816	
Adalimumab (Imraldi)	DKK 72.847	DKK 44.069	DKK 208.024	DKK 111.792
Secukinumab (Cosentyx)	DKK 129.169	DKK -12.253	DKK 325.828	DKK -6.012

Tabel 10: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger og meromkostninger for P3-4 år 1 og over 3 år, kr.

Behandlingsregime	År 1		3 år	
	Omk.	Meromk.	Omk.	Meromk.
Ixekizumab (Taltz) Q2W	DKK 141.403		DKK 338.901	
Adalimumab (Imraldi)	DKK 72.847	DKK 68.556	DKK 208.024	DKK 130.877
Secukinumab (Cosentyx)	DKK 129.169	DKK 12.234	DKK 320.426	DKK 18.475

3. BUDGETKONSEKVENSER

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

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

3.1 Ansøgers estimer

3.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers tilgang til at estimere antallet af patienter, som kandiderer til biologisk behandling for PsA, er baseret på epidemiologiske data, herunder et dansk registerstudie af Egeberg *et al.* 2017(2) som estimerer, at 0,22 % af den danske befolkning er diagnosticeret med PsA, hvor af ca. 17,7 % behandles med biologiske lægemidler. I alt estimerer ansøger at ca. 2.250 patienter behandles med biologiske lægemidler for PsA.

Ansøger har estimeret markedsandelene for det eksisterende nuværende marked for biologiske behandlinger af PsA, og inkluderer derfor flere lægemidler end specificeret i protokollen. De pågældende lægemidlers markedsandele er estimeret på basis af det pågældende terapiområdes vejledninger og DANBIO rapporter. Markedsandele for ixekizumab (Taltz) er baseret på ansøgers egen forventning til markedsoptag ved hhv. anbefaling og ingen anbefaling som mulig standardbehandling. Denne tilgang giver således et estimat for budgetkonsekvensen for det samlede terapiområde for biologisk behandling af PsA.

3.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger antager, at såfremt ixekizumab (Taltz) anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling, antages det, at 1,6 % af alle PsA patienter (36 ud af 2.250) vil starte på ixekizumab (Taltz) år 1, og efterfølgende 3,7 % og 5,95 % i år 2 og 3. Ansøgers procentestimerer tilsvarende 36, 85 og 137 patienter.

Hvis ixekizumab (Taltz) *ikke* anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling, antages det, at 0 % af patienterne vil starte på ixekizumab (Taltz).

Ansøgers estimer for alle lægemidlers markedsandele kan findes i bilag 1 og 2.

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale ixekizumab (Taltz) som mulig standardbehandling estimeres til at være ca -75.000 kr. år 1, -0,3 mio. kr. år 2 og -0,7 mio. kr. år 3.

Ansøgers estimat af årlige omkostninger og budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 11: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP.

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	259.063.975	264.783.733	270.079.787
Anbefales ikke	259.140.255	265.095.470	270.781.663
Budgetkonsekvens	-76.280	-311.737	-701.876

Amgros' vurdering af budgetkonsekvensanalyse

Amgros vurderer at af antallet af patienter, der vil modtage behandling med ixekizumab (Taltz) såfremt Medicinrådet anbefaler lægemidlet til mulig standardbehandling, og markedsoptaget er rimelige.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser er ikke foretaget på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler. Nuværende og fremtidige rabatter på ixekizumab (Taltz), har derfor stor betydning for hvilken behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Overordnet set vurderer Amgros, at ansøger har indsendt en simpel analyse, som overordnet giver et acceptabelt estimat af omkostninger forbundet med behandlingen.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab til behandling af psoriasisartrit. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/8565/protokol-10-ixekizumab-psa-25-april.pdf>
2. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: A nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1591–7.
3. European Medicines Agency (EMA). EMA Cosentyx SPC. 2009;mixi:1–16. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). EMA Humira SPC. 2009;mixi:1–16. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). EMA Taltz SPC. 2009;mixi:1–16. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf
6. European Medicines Agency (EMA). EMA European Assessment report Taltz. 2013;44(August).

BILAG

Bilag 1: Markedsoptag ved anbefaling og ikke anbefaling i %

	Anbefales ikke			Anbefales		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Adalimumab	26,9%	24,8%	22,8%	26,48%	23,86%	21,49%
Apremilast	0,4%	0,4%	0,4%	0,35%	0,36%	0,37%
Certolizumab pegol	7,5%	7,1%	6,8%	7,38%	6,85%	6,35%
Etanercept	3,5%	3,2%	3,0%	3,43%	3,09%	2,78%
Infliximab	1,2%	1,1%	1,1%	1,20%	1,09%	1,00%
Biosimilar infliximab	19,8%	21,1%	22,2%	19,53%	20,29%	20,85%
Ixekizumab				1,60%	3,70%	5,95%
Golimumab	7,6%	6,9%	6,3%	7,51%	6,68%	5,93%
Secukinumab	7,0%	8,8%	10,6%	6,85%	8,52%	9,92%
Ustekinumab	2,4%	2,3%	2,2%	2,40%	2,24%	2,10%
Biosimilar etanercept	23,7%	24,2%	24,7%	23,27%	23,32%	23,26%
Total	2270	2291	2311	2270	2291	2311

Bilag 2: Markedsoptag ved anbefaling og ikke anbefaling i antal patienter

	Anbefales ikke			Anbefales		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Adalimumab	611	568	528	601	547	497
Apremilast	8	9	9	8	8	8
Certolizumab pegol	170	163	156	168	157	147
Etanercept	79	73	68	78	71	64
Infliximab	28	26	25	27	25	23
Biosimilar infliximab	451	483	512	443	465	482
Ixekizumab	0	0	0	36	85	137
Golimumab	173	159	146	170	153	137
Secukinumab	158	203	244	156	195	229
Ustekinumab	55	53	52	54	51	49
Biosimilar etanercept	537	555	572	528	534	538
Total	2270	2291	2311	2270	2291	2311

Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E, 2. tv
DK-2730 Herlev
Tlf. (+45) 4526 6000
Fax (+45) 4526 6001
CVR-nr. 51 61 98 11

Herlev, 13. november 2018

Til Medicinrådet
Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø

Vedr. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ixekizumab til behandling af psoriasisartrit

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten 1.0 for Ixekizumab acceptere Eli Lilly udkastet og har ingen bemærkninger til kategoriseringen af den kliniske merværdi .

Med venlig hilsen



Birgitte Strøyer
Senior Market Access Manager
Economic and negotiation
+45 2080 5868
stroeyer_birgitte@lilly.com

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for ixekizumab til behandling af psoriasisartrit

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab, dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Handelsnavn	Taltz
Generisk navn	Ixekizumab
Firma	Eli Lilly A/S
ATC-kode	L04AC13
Virkningsmekanisme	Ixekizumab er et IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer selektiv protein interleukin-17A (IL-17A og IL-A/F) og inhiberer den inflammatoriske signalering, som kan føre til betændelse.
Administration/dosis	Gives subkutant, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.
EMA-indikation	Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD).
Godkendelsesdato	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	28637
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ARR	Absolut risikoreduktion
BSA	<i>Psoriasis-affected body surface area</i>
CI	<i>Confidence Interval</i> (konfidensinterval)
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DRS	Dansk Reumatologisk Selskab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
mTSS	<i>modified Total Sharp Score</i>
MTX	Methotrexat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PASI75:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i> score på 75 procent
PsA	Psoriasisartrit
RR	Relativ risiko
s.c.	Subkutan injektion
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling.....	7
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	13
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1 - Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	13
6.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?.....	14
6.2.1	Gennemgang af studier	14
6.2.2	Resultater og vurdering	17
6.2.3	Evidensens kvalitet	18
6.3	Konklusion for klinisk spørgsmål 2 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?...	19
6.4	Konklusion klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	19
6.5	Konklusion klinisk spørgsmål 4 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	19
7	Andre overvejelser.....	20
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	20
11	Referencer.....	22
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	24
13.1	Cochrane Risk of Bias	24
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab ...	27

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ixekizumab er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (voksne patienter, der er kandidater til biologisk behandling). Den kliniske merværdi af ixekizumab vurderes i fire populationer:

- **bionaive** patienter med psoriasisartrit **uden** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bioerfarne** patienter med psoriasisartrit **uden** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bionaive** patienter med psoriasisartrit **med** samtidig moderat til svær plaque psoriasis
- **bioerfarne** patienter med psoriasisartrit **med** samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om ixekizumab anbefales som mulig standardbehandling til en eller flere populationer.

2 Baggrund

Psoriasisartrit

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke altid) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1]. Patogenesen er en T-cellemediert inflammation af leddenes synovialmembraner, som også kan ramme rygsøjlen og senernes vedhæftning til knoglerne. Sygdommen betragtes som multifaktoriel og er betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [2].

PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer (som inflammation i senernes vedhæftning til knoglerne), hævede fingre eller tæer og negledystrofi [3]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem sygdommene PsA, reumatoid artrit og spondylartrit.

Der mangler validerede diagnosekriterier for PsA. Der er dog udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte i diagnoseprocessen. Diagnosen stilles på baggrund af en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud sammenholdt med serologi og biokemi [3].

Antallet af danskere, der har sygdommen PsA, er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Forekomsten estimeres dog at være mellem 0,04 og 0,1 % [3]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år og forekommer lige ofte hos mænd og kvinder.

Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med psoriasisartrit er dels smertelindrende, dels sygdomsmodificerende. Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* eller DMARDs) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (under 5 led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat (MTX) ofte er førstevalg i dansk klinisk praksis [3]. Flere andre csDMARDs kan anvendes alene eller i kombination, men generelt er der manglende evidens for behandlingseffekt [3].

Ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, evt. i kombination med lokal steroidbehandling i påvirkede led [1], kan biologisk behandling indledes. Kriterierne for at indlede biologisk behandling omfatter sygdomsaktivitet

og fravær af kontraindikationer. Beslutning om igangsættelse skal træffes i samarbejde med speciallæger i reumatologi [3].

I Danmark benyttes TNF-alfahæmmerne infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Desuden benyttes ustekinumab, som er et monoklonalt antistof mod interleukin-12 og interleukin-23 samt secukinumab, der er et monoklonalt antistof mod interleukin-17A.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin-17A. Interleukin-17A er et pro-inflammatorisk cytokin produceret af T-hjælper celler, som tiltrækker immunforsvarets celler. Interleukin-17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og interleukin-1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, deriblandt psoriasis.

Ixekizumab blev i 2016 godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis, og i 2017 blev indikationen udvidet til også at dække PsA [4].

Den anbefalede dosering for patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis er en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 4. uge. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis anbefales en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 2. uge op til uge 12, hvorefter en dosis på 80 mg gives hver 4. uge.

Ixekizumab gives som subkutan injektion (s.c.), og patienter kan oplæres i at give sig selv behandlingen, hvis det skønnes forsvarligt af behandlende læge. Hver injektionssprøjte er forfyldt og indeholder 80 mg.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers ansøgning opfylder ikke den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet den 25. april 2018. Ansøgningen afviger på følgende områder:

- Klinisk spørgsmål 3 og 4 er ikke besvaret, da der ikke findes ixekizumab-studier i de relevante populationer (patienter med moderat til svær plaque psoriasis).

4 Litteratursøgning

Ansøger har den 4. juni 2018 gennemført en systematisk litteratursøgning som efterspurgt i protokollen (jf. appendiks til den endelige ansøgning). Søgningen resulterede i inklusionen af et enkelt studie, der opfylder inklusionskriterierne for klinisk spørgsmål 1 og fire studier, der opfylder inklusionskriterierne for klinisk spørgsmål 2. Ansøger har ikke identificeret relevante studier for klinisk spørgsmål 3 og 4.

Data vedr. klinisk spørgsmål 1:

- SPiRiT-P1 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der sammenligner ixekizumab og adalimumab overfor placebo ved behandling af bionave patienter med en opfølgningstid på 24 uger [5,6].

Data vedr. klinisk spørgsmål 2:

- SPIRIT-P2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af ixekizumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 24 uger [7].
- FUTURE2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på hhv. 24 uger [8] 52 uger [9].
- FUTURE 3 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 52 uger [10].
- FUTURE 5 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af secukinumab overfor placebo ved behandling af bioerfarne patienter med en opfølgningstid på 52 uger [11].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger. Medicinrådet bemærker dog, at:

- Ansøger anvender data fra SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-studierne til besvarelse af de kliniske spørgsmål, der vedrører patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (klinisk spørgsmål 1 og 2). Studierne inkluderer patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, men andelen med plaque psoriasis er lav (henholdsvis 13,8 % og 10,5 %). Fagudvalget vurderer, at studierne kan anvendes til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 og 2, fordi langt størstedelen af patienterne ikke har samtidig moderat til svær plaque psoriasis.
- Da der ikke findes direkte sammenlignende studier af ixekizumab og secukinumab, har ansøger lavet en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode, med placebo som samme alternative komparator, til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget vurderer, at dette er forsvarligt.
- Ansøger har indsendt data på PASI75 ved klinisk spørgsmål 1 og 2. Jf. protokollen ønsker fagudvalget dog kun dette effektmål belyst ved spørgsmål 3 og 4. Fagudvalget vurderer, at analyserne af PASI75 også er relevante ved klinisk spørgsmål 1 og 2.

- Ansøger har indsendt upublicerede data vedr. effektmålene mTSS og PASI75, fagudvalget har dog vurderet, at de publicerede data for disse effektmål er mere relevante [6]. Vedr. mTSS anvender ansøger data baseret på *non-response imputation*¹, mens de publicerede data er baseret på *observed cases*². For effektmålet PASI75 anvender ansøger data for hele populationen, mens de publicerede resultater er baseret på populationen med et *psoriasis-affected body surface area (BSA) ≥ 3 %*.
- Ansøger har ikke leveret data på den samlede SF-36-score, men kun på den fysiske komponent af scoren. Fagudvalget har derfor ikke vurderet dette effektmål, men udelukkende vurderet livskvalitet på baggrund af HAQ-DI

6 Klinisk merværdi

6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med adalimumab, giver **ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (lav evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

SPIRIT-P1: SPIRIT-P1 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie publiceret i to artikler fra hhv. 2017 og 2018 [5,6]. Studiet har fire behandlingsarme, hvoraf to arme udgør grundlaget for vurderingsrapporten: en behandlingsarm (n=107), hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 4. uge og en arm (n=101), hvor patienterne fik adalimumab 40 mg hver 2. uge. Patienterne blev randomiseret til en af de fire arme i ratioen 1:1:1:1, hvor patienter med ixekizumab startede behandlingen med 160 mg ved uge 0. Data blev analyseret efter intention-to-treat (ITT)-princippet på baggrund af opfølgning ved behandlingsuge 12 og 24.

Relevante effektmål for vurderingsrapporten inkluderer følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24 vs. Placebo
- Andelen af patienter med *Psoriasis Area Severity Index score* på 75 procent (PASI 75)
- Ændring i HAQ-DI fra baseline
- Ændring i mTSS fra baseline
- Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
- Behandlingsophør grundet manglende effekt.

Population

Tabel 1 indeholder udvalgte baselinekarakteristika for de to relevante studiearme fra SPIRIT-P1 med ixekizumab hver fjerde uge og adalimumab hver anden uge.

¹ Deltagere med missing data klassificeres som *non-responders*.

² Deltagere med missing data udgår af analysen.

Table 1. Baseline characteristics for study populations in SPIRIT-P1

	Ixekizumab (n=107)	Adalimumab (n=101)
Alder i år <i>gennemsnit ± SD</i>	49,1 ± 10,1	48,6 ± 12,4
Mænd <i>n (procent)</i>	45 (42,1)	51 (50,5)
År siden PsA diagnose <i>gennemsnit ± SD</i>	6,2 ± 6,4	6,9 ± 7,5
Psoriasis ved baseline ifølge investigator <i>n (procent)</i>	100 (93,5)	97 (96,0)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 % <i>n (procent)</i>	73 (73,0)	68 (72,3)
Hævede led <i>gennemsnit ± SD</i>	11,4 ± 8,2	9,9 ± 6,5
DAS28-CRP <i>gennemsnit ± SD</i>	5,0 ± 1,0	4,9 ± 1,0

Fagudvalget finder, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)

De anvendte data i tabel 2 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 39 (38,6 %) patienter respons målt ved ACR50, mens 43 (40,2 %) patienter havde respons i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Table 2. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	15 procentpoint	1,6 [-11,7;14,9] procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	1,04 [0,74;1,46]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. ACR50 (lav evidenskvalitet) idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)

De anvendte data i tabel 3 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 2 (2,0 %) patienter behandlingsophør grundet uønskede hændelser, mens 2 (1,9 %) patienter havde behandlingsophør af denne grund i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-0,1 [-3,8;3,6] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	0,94 [0,14;6,58]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effekt forskel indikerer en klinisk merværdi

Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)

De anvendte data i tabel 4 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 0 (0,0 %) patienter behandlingsophør grundet manglende effekt, mens 2 (1,9 %) patienter havde behandlingsophør af denne grund i ixekizumab-gruppen (n=107). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet manglende effekt

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		1,9 [-0,7;4,4] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	Ikke rapporteret
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)

De anvendte data i tabel 5 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling.

For HAQ-DI er data i ansøgningen opgjort som en ændring på $\geq 0,35$ fra baseline. I protokollen har fagudvalget defineret en ændring på $\geq 0,22$ som et respons. Dette har betydning for fortolkningen af data for hver enkelt studiearm, men ingen betydning for den komparative analyse af forskelle mellem studiearmene.

For adalimumab-gruppen (n=89) havde 44 (49,4 %) patienter positiv respons på $\geq 0,35$ point målt ved HAQ-DI, mens 49 (49,0 %) patienter havde respons i ixekizumab-gruppen (n=100). Hverken den absolutte eller relative forskel er signifikant mellem de to arme.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: HAQ-DI

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-0,4 [-14,7;13,8] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,99 [0,74;1,32]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. HAQ-DI (lav evidenskvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effekt forskel indikerer en klinisk merværdi.

Modified Total Sharp Score (mTTS) (vigtig)

De anvendte data i tabel 6 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) havde 93 (91,6 %) patienter ingen progression målt ved mTTS, mens 89 (83,0 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=107) ikke havde progression. Den absolutte forskel indikerer, at patienter på adalimumab klarer sig bedre end patienterne på ixekizumab, dog med et bredt konfidensinterval. Den relative forskel indikerer en negativ merværdi af ixekizumab med en øvre konfidensgrænse på 1,00.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: mTTS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-9,0 [-18,0;0,0] procentpoint Udregnet af Medicinrådets sekretariat
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,90 [0,82;1,00] Udregnet af Medicinrådets sekretariat
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. mTTS (lav evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte forskel er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, og den relative forskel viser ikke en tydelig forskel.

Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)

De anvendte data i tabel 7 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling frem for de 52 ugers behandling, der blev behandlet i protokollen.

For adalimumab-gruppen (n=68) opnåede 37 (54,4 %) patienter reduktion i PASI75, mens 52 (71,2 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=73) opnåede reduktion. Den absolutte forskel er på 17 %, hvilket indikerer, at ixekizumab har en klinisk merværdi på dette effektmål, dog med brede konfidensintervaller. Den relative forskel viser, at ixekizumab har en merværdi i forhold til adalimumab.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		17,0 [3,0;33,0] procentpoint Udregnet af Medicinrådets sekretariat
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	1.31 [1.01, 1.70] Udregnet af Medicinrådets sekretariat
	Ingen merværdi	LL < 1,00	
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **en lille klinisk merværdi** vedr. PASI75 (moderat evidens kvalitet) idet den absolutte forskel viser merværdi, og den relative forskel indikerer en lille merværdi, da den nedre konfidensgrænse overstiger 1,00, men ikke 1,11.

Alvorlige infektioner (vigtig)

De anvendte data i tabel 8 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling.

For adalimumab-gruppen (n=101) fik 2 (2,0 %) patienter alvorlige infektioner, mens 1 (0,9 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=107) fik alvorlige infektioner. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige infektioner

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,0 [-4,3;2,2] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	0,47 [0,04;5,13]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. alvorlige infektioner (lav evidens kvalitet), idet hverken den absolutte eller relative effektforskel indikerer en klinisk merværdi.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er generelt nedgraderet på grund af "inconsistency", fordi der kun er ét studie til vurdering af spørgsmålet. Derudover er der for alle effektmål nedgraderet på grund af "imprecision", da konfidensintervallerne er brede og både inkluderer en eventuel positiv og en eventuel negativ merværdi.

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1 - Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Fagudvalget vurderer samlet, at ixekizumab sammenlignet med adalimumab, giver **ingen klinisk merværdi** til bionave patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (lav evidens kvalitet).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
ACR50	Kritisk	Ingen
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ingen
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ingen
HAQ-DI	Vigtig	Ingen
mTSS	Vigtig	Ingen
PASI75	Vigtig	Lille
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ingen
Samlet		Ingen

6.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med secukinumab, giver **ingen klinisk merværdi** til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (meget lav evidenskvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har anvendt data fra tre studier vedrørende secukinumab [8–11], og til effektmål, hvor data fra mere end et af disse studier indgår, er data først syntetiseret ved hjælp af metaanalyser (Mantel-Haenszel metoden), hvorefter de indgik i en indirekte sammenligning med ixekizumab (Bucher's metode). Der blev ikke fundet studier af secukinumab i en udelukkende bioerfaren population, og resultater vedrørende secukinumab er derfor baseret på data fra subpopulationer i de inkluderede studier.

Karakteristika

SPIRIT-P2: SPIRIT-P2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [7]. I studiet indgår tre behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=122), hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 4. uge, og en kontrolarm (n=118), hvor patienterne fik placebo. Patienterne i studiet havde alle været i behandling med TNF-inhibitor og havde enten haft utilstrækkelig effekt eller intolerans. Ved uge 16 fik patienter med utilstrækkelig effekt "rescue therapy", og ved uge 16/24 (afhængigt af respondentstatus) blev placebo-behandlede patienter rerandomiseret til en af to ixekizumab doser.

Følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet er relevante effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24
- Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
- Behandlingsophør grundet manglende effekt
- Ændring i HAQ-DI fra baseline
- Andelen af patienter med PASI75.

FUTURE2: FUTURE 2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [8,9]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=100),

hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=98), hvor patienter fik placebo. Studiets blinde fase var 24 uger. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab ved uge 16 eller 24. Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=33 i behandlingsarmen og n=35 i kontrolarmen), er relevante effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons
- Andelen af patienter med PASI75-respons.

FUTURE3: FUTURE 3 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [10]. I studiet indgår tre behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=139), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=137), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=44 i behandlingsarmen og n=44 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24.

FUTURE5: FUTURE5 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [11]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n=222), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n=332), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionae og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n=68 i behandlingsarmen og n=98 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24.

Population

Tabel 9 indeholder udvalgte baselinekarakteristika for de to relevante arme i SPIRIT-P2 med ixekizumab 80 mg hver 4. uge og placebo.

Tabel 9. Baselinekarakteristika for studiepopulationer i SPIRIT-P2

	Ixekizumab (n=122)	Placebo (n=118)
Alder i år <i>Gennemsnit ± SD</i>	52,6 ± 13,6	51,5 ± 10,4
Mænd <i>n (%)</i>	63 (52)	56 (47)
År siden PsA diagnose <i>Gennemsnit ± SD</i>	11,0 ± 9,6	9,2 ± 7,3
Psoriasis ved baseline <i>n (%)</i>	118 (97)	108 (92)
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3% <i>n (%)</i>	68 (56)	67 (57)
Hævede led af 66 led <i>Gennemsnit ± SD</i>	13,1 ± 11,2	10,3 ± 7,4
DAS28-CRP <i>Gennemsnit ± SD</i>	5,1 ± 1,1	5,0 ± 1,1

Tabel 10 indeholder baselinekarakteristika for de to relevante arme i henholdsvis FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5 med secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt og placebo.

Baselinekarakteristika er for den samlede population, dvs. både bionave og -erfarne patienter. Studierne definerer bioerfarne patienter, som dem der tidligere har fejlet på en eller flere TNF-hæmmere. For alle tre studier er der taget højde for tidligere brug af TNF-hæmmere i randomiseringen, hvilket betyder, at fordelingen af patienter på betydende variable bør være den samme i den samlede population som i subpopulationerne af bioerfarne patienter.

Tabel 10. Baselinekarakteristika for studiepopulationer i FUTURE studierne.

	FUTURE2		FUTURE3		FUTURE5	
	Secukinumab (n=100)	Placebo (n=98)	Secukinumab (n=139)	Placebo (n=137)	Secukinumab (n=222)	Placebo (n=332)
Alder i år <i>Gennemsnit ± SD</i>	46,9 ± 12,6	49,9 ± 12,5	49,3 ± 12,9	50,1 ± 12,6	48,9 ± 12,8	49,0 ± 12,1
Mænd <i>n (%)</i>	51 (51)	39 (40)	67 (48,2)	59 (43,1)	108 (48,6)	161 (48,5)
År siden PsA diagnose <i>Gennemsnit ± SD</i>	-	-	8,3 ± 9,2	6,6 ± 6,9	6,7 ± 8,3	6,6 ± 7,6
Psoriasis ved baseline <i>n (%)</i>	-	-	-	-	-	-
BSA ≥ 3% <i>n (%)</i>	41 (41)	43 (44)	62 (44,6)	59 (43,1)	110 (49,5)	162 (48,8)
Hævede led af 76 led <i>Gennemsnit ± SD</i>	11,2 ± 7,8	12,1 ± 10,7	8,9 ± 6,4	10,3 ± 8,6	10,0 ± 8,0	11,7 ± 10,8
DAS28-CRP <i>Gennemsnit ± SD</i>	4,8 ± 1,0	4,7 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,7 ± 1,1	4,5 ± 1,0	4,6 ± 1,1

Fagudvalget finder, at der for de fire studier (tabel 9 og 10) ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

6.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)

De anvendte data i tabel 11 vedrører effekten af lægemidlerne efter 24 ugers behandling. Resultaterne er baseret på en indirekte sammenligning mellem ixekizumab (SPIRIT-P2) og secukinumab (subgrupper af bioerfarne patienter i FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5).

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	15 procentpoint	19,7 % [-11.0 %; 100.0 %]	
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	1,68 [0,62;4,58]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For secukinumab-gruppen, der indgår i metaanalysen (n=145), opnåede 42 (29,0 %) patienter et ACR50-respons, mens 43 (35,2 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=122) opnåede respons. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. ACR50 sammenlignet med secukinumab (meget lav evidens kvalitet).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. HAQ-DI. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Modified Total Sharp Score (mTSS) (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. mTSS. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)

De anvendte data i tabel 12 vedrører effekten af lægemidlerne ved 24 ugers behandling. Resultaterne er baseret på en indirekte sammenligning mellem ixekizumab (SPIRIT-P2) og secukinumab (subgruppe af bioerfarne patienter i FUTURE2).

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-32.4 % [-59.8 %; 100.0 %]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	0,49 [0,06;3,70]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For secukinumab-gruppen (n=11) opnåede 7 (63,6 %) patienter et PASI75-respons, mens 38 (55,9 %) patienter i ixekizumab-gruppen (n=68) opnåede respons. Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Samlet vurderer fagudvalget, at ixekizumab har **ingen klinisk merværdi** vedr. PASI75 sammenlignet med secukinumab (meget lav evidens kvalitet).

Alvorlige infektioner (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at ixekizumab har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. alvorlige infektioner. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er generelt nedgraderet på grund af "inconsistency", fordi der kun er ét studie vedr. ixekizumab til vurdering af spørgsmålet. Derudover er der for alle effektmål nedgraderet på grund af "indirectness", da der er tale om indirekte sammenligninger, og for "imprecision", da konfidensintervallerne er brede og både inkluderer merværdi og negativ merværdi.

6.3 Konklusion for klinisk spørgsmål 2 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab sammenlignet med secukinumab, giver **ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere csDMARDs (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget har kun modtaget anvendelige data på det kritiske effektmål ACR50 og på det vigtige effektmål PASI75, som begge er vurderet til at have ingen klinisk merværdi. Ansøger har udført et studie med de relevante effektmål, men det har ikke været muligt at finde resultater for komparator for alle effektmål. For de øvrige effektmål, vurderer fagudvalget på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 til dels kan overføres til denne population af bioerfarne patienter. Fagudvalget vurderer, at der generelt må forventes en dårligere effekt af lægemidlerne for bioerfarne patienter, men forventer ikke, at dette påvirker effektforskellene mellem lægemidlerne.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
ACR50	Kritisk	Ingen
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ikkedokumenterbar
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ikkedokumenterbar
HAQ-DI	Vigtig	Ikkedokumenterbar
mTSS	Vigtig	Ikkedokumenterbar
PASI75	Vigtig	Ingen
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ikkedokumenterbar
Samlet		Ingen

6.4 Konklusion klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionative patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Da det ikke har været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse for klinisk spørgsmål 3, kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at ixekizumab har EMA-indikationen ”moderat til svær plaque psoriasis” samt at ixekizumab sammenlignet med adalimumab har en lille merværdi på PASI75 i klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 kan overføres til denne population, og konkluderer derfor, at ixekizumab har **ingen merværdi** sammenlignet med adalimumab til bionative patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

6.5 Konklusion klinisk spørgsmål 4 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

For klinisk spørgsmål 4 har det ikke været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse. Dermed kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at ixekizumab har EMA-indikationen ”moderat til svær plaque psoriasis”. Fagudvalget vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 og 2 kan

overføres til denne population, og konkluderer derfor, at ixekizumab har **ingen merværdi** sammenlignet med secukinumab til bioerfarne patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderligere overvejelser vedrørende vurderingen af ixekizumab.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at ixekizumab til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til alle vurderede populationer sammenlignet med adalimumab eller secukinumab dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bionative patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Den eksisterende behandlingsvejledning er opdelt på seks populationer, og der skelnes ikke her mellem bionative og bioerfarne patienter:

- **Population 1 (P1):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis.
- **Population 2 (P2):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende uveitis.

- **Population 3 (P3):** Psoriasisartrit uden moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom.
- **Population 4 (P4):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis.
- **Population 5 (P5):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende uveitis.
- **Population 6 (P6):** Psoriasisartrit med moderat til svær plaque psoriasis + tidligere eller nuværende inflammatorisk tarmsygdom.

Adalimumab og infliximab er anbefalet til patienter, hvor uveitis er en del af sygdomsspektret (P2 og P5), mens adalimumab, infliximab, golimumab og ustekinumab er anbefalet til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme (P3 og P6). På baggrund af de tilgængelige kliniske studier samt fagudvalgets kliniske erfaring vurderer fagudvalget, at ixekizumab kan indgå i behandlingsvejledningen som mulig 1. linjebehandling til P1 og P4.

11 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Deleuran BW, Salome K, Horn HC, Kowalski MR, Loft AG, Madsen OR, et al. National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis. 2018.
4. Eli Lilly. Foreløbig ansøgning for Ixekizumab til psoriasisartrit. 2018;
5. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–77.
6. 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-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of th. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
7. 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.
8. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9999):1137–46.
9. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713–7.
10. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47.
11. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpfu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890–7.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor	Region Nordjylland
Hanne M. Lindegaard Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
Thomas Adelsten Uddannelsesansvarlig overlæge	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Dankier Professor, overlæge, dr.med., ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
Anett Brøgger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Jane Skov og Nicoline Kerzel Duel (projektdeltagere) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Ilse Linde (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistikere) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

SPIRIT-P1

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was performed centrally via an interactive voice response system based on a computer-generated randomisation code, with stratification by country and by prior/current/no use of conventional (non-biologic) disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was performed centrally via an interactive voice response system based on a computer-generated randomisation code, with stratification by country and by prior/current/no use of conventional (non-biologic) disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)”.</i>
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Because the different randomised treatments used distinct schedules and distinguishable prefilled syringes, a double-dummy design with Q2W dosing was employed to conceal treatment allocation. (...) The investigators, study personnel and patients were blinded to the Inadequate Response criteria”.</i>
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Because the different randomised treatments used distinct schedules and distinguishable prefilled syringes, a double-dummy design with Q2W dosing was employed to conceal treatment allocation. (...) The investigators, study personnel and patients were blinded to the Inadequate Response criteria”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing data imputed as NRI”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Resultater for præspecificerede effektmål er rapporteret.
Other bias	<i>Low risk</i>	

SPIRIT-2

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was facilitated by a computer-generated random sequence with stratification by country and TNF inhibitor experience”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was facilitated by a computer-generated random sequence with stratification by country and TNF inhibitor experience”.</i>
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Efficacy and health outcomes were analysed with the intention-to-treat population defined as all patients who were randomly assigned”.</i> <i>“Patients who had missing data, who were deemed inadequate responders at week 16, or who discontinued treatment early were imputed as nonresponders”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

FUTURE 2

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment. Doses were provided in identical prefilled syringes supplied by Novartis”.</i>
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“For week 24 analyses of binary variables, patients who switched from placebo to secukinumab at week 16 because of non-response were imputed as nonresponders at week 24 (early escape penalty). Week 16 non-responders in the secukinumab groups were also imputed as non-responders at week 24. Patients with missing data or who had discontinued treatment early were imputed as non-responders”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

FUTURE 3

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Performance bias	<i>Unclear</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Detection bias	<i>Unclear</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values, including those due to discontinuation of study treatment, were imputed as failures to achieve the given response (nonresponses). Also, patients who did not achieve response based on joint count at week 16 were imputed as nonresponders at week 20 and week 24 (rescue penalty)”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

FUTURE 5

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Performance bias	<i>Unclear</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Detection bias	<i>Unclear</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values and placebo patients rescued at week 16 were imputed as non-responders for binary endpoints (rescue penalty), linear extrapolation was applied for radiographic data (if baseline and week 16 values were available) and the missing at random assumption of the MMRM analysis was applied for continuous endpoints”.</i>
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab

Klinisk spørgsmål 1 - bionave patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
American College of Rheumatology response 50 % (ACR50)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	43/107 (40.2%)	39/101 (38.6%)	RR 1.04 (0.74 to 1.46)	15 more per 1.000 (from 100 fewer to 178 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	2/107 (1.9%)	2/101 (2.0%)	RR 0.94 (0.14 to 6.58)	1 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 110 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet manglende effekt												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	2/107 (1.9%)	0/101 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	49/100 (49.0%)	44/89 (49.4%)	RR 0.99 (0.74 to 1.32)	5 fewer per 1.000 (from 129 fewer to 158 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Modified Total Sharp Score (mTTS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	89/107 (83.2%)	93/101 (92.1%)	RR 0.90 (0.82 to 1.00)	92 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 166 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	52/73 (71.2%)	37/68 (54.4%)	RR 1.31 (1.01 to 1.70)	169 more per 1.000 (from 5 more to 381 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige infektioner												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/107 (0.9%)	2/101 (2.0%)	RR 0.47 (0.04 to 5.13)	10 fewer per 1.000 (from 19 fewer to 82 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Explanations

a. Kun ét studie.

b. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer både merværdi og negativ merværdi.

c. Det er ikke muligt at beregne den relative risiko, da adalimumab-armen ikke inkluderer nogen events. CI for den absolutte effektforskel er bredt og inkluderer både merværdi og negativ merværdi.

Klinisk spørgsmål 2 - bioerfarne patienter med aktiv PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ixekizumab	secukinumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
American College of Rheumatology response 50 % (ACR50)												
4	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	43/122 (35.2%)	42/145 (29.0%)	RR 1.68 (0.62 to 4.58)	197 more per 1.000 (from 110 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75)												
2	randomised trials	not serious	serious ^d	serious ^b	serious ^c	none	38/68 (55.9%)	7/11 (63.6%)	RR 0.49 (0.06 to 3.70)	325 fewer per 1.000 (from 598 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Explanations

- a. Kun et studie vedr. ixekizumab indgår i den indirekte sammenligning.
- b. Sammenligningen af ixekizumab og secukinumab er indirekte.
- c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer både merværdi og negativ merværdi.
- d. Kun et studie vedr. både ixekizumab og secukinumab indgår i den indirekte sammenligning.

Application for the assessment of clinically added value of ixekizumab for psoriatic arthritis

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	3
3	Summary.....	4
4	Literature search.....	4
4.1	Relevant studies	5
4.2	Main characteristics of included studies	7
5	Clinical questions	8
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	8
5.1.1	Presentation of relevant studies	8
5.1.2	Results per study	8
5.1.3	Comparative analyses.....	9
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	9
5.2.1	Presentation of relevant studies	9
5.2.2	Results per study	10
5.2.3	Comparative analyses.....	10
5.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	13
5.3.1	Presentation of relevant studies	13
5.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	14
5.4.1	Presentation of relevant studies	14
6	References	15
7	Appendices	16

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Vibeke Porsdal
Title	Senior Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 2080 5890
E-mail	porsdal@lilly.com
Name	Birgitte Strøyer
Title	Senior Market Access Manager
Area of responsibility	Economic and negotiation
Phone	+45 2080 5868
E-mail	stroeyer_birgitte@lilly.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Taltz
Generic name	Ixekizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Eli Lilly A/S
ATC code	L04AC13
Pharmacotherapeutic group	Immunosuppressants
Active substance(s)	Ixekizumab 80 mg
Pharmaceutical form(s)	Solution for injection
Mechanism of action	Monoclonal antibody that binds to interleukin 17A
Dosage regimen	For psoriatic arthritis: The recommended dose is 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at week 0, followed by 80 mg (one injection) every 4 weeks thereafter. For psoriatic arthritis with concomitant moderate to severe plaque psoriasis: 160 mg by subcutaneous injection (two 80 mg injections) at week 0, followed by 80 mg (one injection) at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then maintenance dosing of 80 mg (one injection) every 4 weeks.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Taltz, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapies
Other approved therapeutic indications	Taltz is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes

Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Taltz is available in a unit pack containing 1 pre-filled pen/syringe with 1 ml solution equivalent to 80 mg ixekizumab
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

ACR(50/70/90):	American College of Rheumatology 50% / 70% / 90% response
ADA	Adalimumab
BSA	Body surface area
cDMARDS:	Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
CRP:	C-reactive protein
DAE:	Discontinuation due to adverse event
HAQ-DI:	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
ITT:	Intention-to-treat
IXE:	Ixekizumab
mTSS:	Modified Total Sharp Score
NA:	Not applicable
NR:	Not reported
NRI:	Non responder imputation
PASI:	Psoriasis Area Severity Score
PsA:	Psoriatic arthritis
PsO:	Psoriasis
RCT:	Randomised controlled trial
RR:	Risk Ratio
RWE:	Real world evidence
SECU:	Secukinumab
SF-36 PCS:	36-Item Short Form Health Survey Physical component score
Q2W/Q4W	Hver 2. uge/hver 4. uge

3 Summary

Ixekizumab har været godkendt til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne siden januar 2018. Hermed indsender Eli Lilly dokumentation for ixekizumab til behandling af psoriasisartrit på baggrund af Medicinrådets protokol.

Der indsendes data vedrørende behandling af henholdsvis bionaive patienter med aktiv psoriasisartrit og bioerfarne patienter med aktiv psoriasisartrit.

For bionaive patienter sammenlignes ixekizumab med adalimumab. Der findes ikke et direkte sammenlignende studie af ixekizumab og adalimumab ved behandling af psoriasisartrit, men der findes et studie, hvor adalimumab er aktiv reference ved en sammenligning mellem ixekizumab og placebo [1,2]. Anvendelse af data fra dette studie anses for et give den højest mulige evidenskvalitet p.t.

For bioerfarne patienter sammenlignes ixekizumab med secukinumab. Der findes ikke direkte sammenlignende studier af ixekizumab og secukinumab, og i stedet rapporteres resultater fra indirekte analyser, foretaget ved brug af Buchers metode med placebo som samme alternative komparator.

For bionaive patienter blev der fundet signifikant bedre effekt og en forskel større end den mindste klinisk relevante forskel defineret af Medicinrådet (15 procentpoint mellem grupperne) på plaque psoriasis, vurderet ved PASI75 (vigtigt effektmål), af ixekizumab 80 mg Q4W vs adalimumab ved uge 24.

For de øvrige undersøgte effektmål blev ixekizumab fundet at være på niveau (ingen signifikante forskelle) med adalimumab ved bionaive patienter (kritisk effektmål: ACR50, vigtige effektmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt, HAQ-DI, mTSS, SF-36 og alvorlige infektioner) og ligeledes på niveau med secukinumab ved bioerfarne patienter (kritisk effektmål: ACR50, vigtige effektmål: PASI75 og SF-36).

4 Literature search

Litteratursøgning er foretaget i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådet. Der blev foretaget søgning efter relevante studier i MEDLINE (via PubMed) og i CENTRAL (via Cochrane), og European Public Assessment Reports (EPARs) for ixekizumab, adalimumab og secukinumab blev gennemset.

Litteratursøgningen i Pubmed og Cochrane Central blev udført 4. juni 2018. Søgningen inkluderede termer repræsentative for det terapeutiske område. Den fuldstændige søgestrategi, inklusionskriterier, liste over ekskluderede artikler og PRISMA flow diagrammer er inkluderet i appendix til ansøgningen.

Litteratursøgningen til besvarelse af klinisk spørgsmål 1+3 (bionaive patienter) resulterede i 32 hits, og litteratursøgningen til besvarelse af klinisk spørgsmål 2+4 (bioerfarne patienter) resulterede i 253 hits. To investigatorene screenede uafhængigt af hinanden de fremsøgte studier med henblik på inklusion/eksklusion ud fra titel og abstract, og hvis nødvendigt ud fra selve artiklen, baseret på kriterierne oplistet i appendix.

To og ti artikler blev udvalgt til fuldtekstlæsning i forbindelse med henholdsvis klinisk spørgsmål 1+3 og 2+4. En liste med de fem artikler ekskluderet efter fuldtekstlæsning indgår i appendix. Årsagen til at

artiklerne blev ekskluderet er anført. Den samlede litteratursøgning og selektion af artiklerne er illustreret i PRISMA flow diagrammer i appendix.

Baseret på fuldtæstlæsning og EPARs blev i alt syv publikationer fundet at opfylde kriterierne for inklusion, to publikationer i relation til klinisk spørgsmål 1 og fem publikationer i relation til klinisk spørgsmål 2 (tabel 3).

4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Clinical question 1+3 (bio-naïve population)				
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017;76:79–87	SPIRIT-P1	NCT01695239	Dec 2012-Sept 2017	1
AND Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). van der Heijde, Desiree; Gladman, Dafna D; Kishimoto, Mitsumasa; Okada, Masato; Rathmann, Suchitrita S; Moriarty, Susan R; Shuler, Catherine L; Carlier, Hilde; Benichou, Olivier; Mease, Philip J The Journal of Rheumatology 03// 2018;45(3):367-377				
Clinical question 2+4 (bio-experienced population)				
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis.	SPIRIT-P2	NCT02349295	Dec 2014-Jun 2019	2

<p>Peter Nash, Bruce Kirkham, Masato Okada, Proton Rahman, Benard Combe, Gerd-Ruediger Burmester, David H Adams, Lisa Kerr, Chin Lee, Catherine L Shuler, Mark Genovese, on behalf of the SPIRIT-P2 Study Group. Lancet 2017; 389: 2317–27</p>				
<p>A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Lancet 2015; 386: 1137–46</p> <p>AND</p> <p>Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE2 Study. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ et al. The Journal of Rheumatology, 2016; 43:9</p>	FUTURE2	NCT01752634	Apr 2013-Jan 2018	2
<p>A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Arthritis Research & Therapy (2018) 20:47</p>	FUTURE3	NCT01989468	Feb 2010-Mar 2018	2
<p>Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (FUTURE5). Mease P, van der Heijde D, Landewé R et al. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018;77:890–897.</p>	FUTURE5	NCT02404350	Aug 2015-Jan 2019	2

4.2 Main characteristics of included studies

Der indgår ét studie med bionave patienter i ansøgningen (sammenligning af ixekizumab og adalimumab) [1,2], og der indgår fire studier med bioerfarne patienter i ansøgningen (sammenligning af ixekizumab og secukinumab) [3-7].

Ixekizumab indgår i to af studierne, og i begge disse studier, SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2, indgår to forskellige dosisregimer for ixekizumab: 80 mg hver 2. uge og 80 mg hver 4. uge, begge indledt med en startdosis på 160 mg [1,3]. Doseringen med 80 mg hver 2. uge er ikke godkendt, og data for denne dosering er udeladt i ansøgningen.

Der indgår tre studier med secukinumab i ansøgningen, FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5 [4-7]. Disse studier indeholder arme med forskellige doser secukinumab eller placebo. Alle tre studier indeholder en secukinumab-arm med den anbefalede dosis til bioerfarne patienter, 300 mg hver 4. uge, og det er data for denne dosering, der indgår i ansøgningen.

SPIRIT-P1, der indgår i besvarelsen af det første kliniske spørgsmål, er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenterstudie [1,2]. SPIRIT-P1 er et studie af ixekizumab vs placebo med adalimumab som aktiv komparator med initialt fire behandlingsarme: en behandlingsarm, hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 4. uge (data herfra indgår i ansøgningen), en behandlingsarm, hvor patienterne fik ixekizumab 80 mg hver 2. uge (data indgår ikke i ansøgningen), en arm hvor patienterne fik adalimumab 40 mg hver 2. uge (anbefalet dosis til denne patientgruppe) samt en placeboarm. Patienterne randomiseret til ixekizumab startede behandlingen med 160 mg ved uge 0.

Patienterne i SPIRIT-P1 havde aktiv psoriasisartrit, defineret som ≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led, og da der indgik vurdering af progression af knoglepåvirkning, skulle patienterne ved inklusion i studiet have enten knogleforandringer ved røntgenundersøgelse eller forhøjet CRP. Patienterne havde gennemsnitligt haft diagnosen psoriasisartrit i 6-7 år. De havde ikke været i biologisk behandling tidligere. 60-70% var i behandling med cDMARDS.

95% af patienterne havde psoriasis ved baseline, 70% havde PsO BSA $\geq 3\%$ [1].

14% af patienterne i SPIRIT-P1 havde moderat til svær PsO defineret som i EPAR for Taltz (ixekizumab): PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$ og sPGA ≥ 3 [8,9].

Det primære endepunkt var ACR20 for ixekizumab versus placebo ved 24 uger. "Rescue medication" (som tillægsbehandling) ved utilstrækkeligt respons blev introduceret ved uge 16. Ved uge 16/24 (afhængigt af responder-status) blev placebo- og adalimumab-behandlede patienter re-randomiseret til en af ixekizumab-doserne, hvorefter der var i alt seks behandlingsarme. Der er publiceret data frem til uge 52 fra SPIRIT-P1 [2].

Yderligere information om SPIRIT-P1 findes i tabel A2a.

Der indgår fire studier i besvarelsen af spørgsmål om bioerfarne patienter [3-7]. Det drejer sig om SPIRIT-P2, et studie af ixekizumab vs placebo, og FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5, der er studier af secukinumab vs placebo. Alle studierne er randomiserede, kontrollerede, dobbelt-blindede multicenterstudier.

Studiernes varighed var fra 52 uger til 5 år. Det primære effekt mål var ACR20 ved uge 16 (FUTURE5) eller uge 24 (øvrige studier). I SPIRIT-P2 fik non-responders tillagt "rescue medication" ved uge 16 [3].

I alle fire studier havde patienterne aktiv psoriasisartrit. I ixekizumab-studiet var alle patienterne bioerfarne, idet de tidligere havde haft utilstrækkeligt respons ved behandling med en eller to TNF-inhibitors eller været intolerante over for TNF-inhibitors [3]. I secukinumab-studierne indgik både bionaive og bioerfarne patienter (60-70% bionaive), og analyserne i denne ansøgning er derfor baseret på subgruppen af bioerfarne patienter blandt patienterne, der var randomiseret til behandling med 300 mg secukinumab [4-7].

Yderligere information om studierne med bioerfarne patienter findes under punkt 5.2.1 og i tabellerne A2s1-A2s4.

5 Clinical questions

5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

5.1.1 Presentation of relevant studies

SPIRIT-P1 er præsenteret under punkt 4.2 og i tabel A2a.

5.1.2 Results per study

Medicinerådet har bedt om sammenligning af ixekizumab og adalimumab på baggrund af data fra SPIRIT-P1. Disse statistiske sammenligninger er ikke publiceret, da studiet er designet til sammenligning af data fra behandlingsarmene med aktiv behandling med data fra placebo-armen, men ikke til sammenligning af data fra de aktive behandlingsarme indbyrdes.

I henhold til protokollen ønskedes data med opfølgningstid på 12 måneder. I SPIRIT-P1 overgår patienterne i adalimumab-armen til ixekizumab ved uge 16/24 (uge 16 ved insufficient respons). Derfor præsenteres i stedet data med opfølgningstiden 24 uger.

De præsenterede data er for ITT populationen for samtlige 8 effektmål. NRI er anvendt ved missing data.

For HAQ-DI anvender Eli Lilly responskriteriet ændring fra baseline på 0,35 [10].

For SF-36 findes kun data for SF36 Physical Component Summary score.

De her rapporterede data for mTSS adskiller sig fra data publiceret i den primære publikation for SPIRIT-P1, idet publikationen rapporterer data for observed cases for ændring i knoglestruktur [1]. I denne ansøgning er der som anført anvendt NRI.

De her rapporterede data for PASI75 adskiller sig ligeledes fra data publiceret i den primære publikation, idet vi her inkluderer alle patienter, hvor der i publikationen fokuseres på patienterne med BSA >3%.

Tabel A3a præsenterer resultaterne af disse analyser.

For PASI75 er der fundet en forskel mellem gruppen af patienter behandlet med ixekizumab og gruppen behandlet med adalimumab, der er større end den mindste klinisk relevante forskel defineret af Medicinrådets fagudvalg. En forskel på 15 procentpoint anses for klinisk relevant, og i SPIRIT-P1 er den absolutte forskel fundet at være 18,2% med tilhørende 95% konfidensinterval: 4.8%; 31.5%.

5.1.3 Comparative analyses

Da der kun indgår et studie i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1, udgør analyserne præsenteret i 5.1.2 også de komparative analyser for klinisk spørgsmål 1.

Svarene på PICO spørgsmålene for klinisk spørgsmål 1 findes således i tabel A3a.

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

5.2.1 Presentation of relevant studies

SPIRIT-P2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie med initialt tre arme: to doser ixekizumab (80 mg hver 2. eller hver 4. uge, efter startdosis 160 mg) og placebo [3]. Patienterne i studiet havde alle været i behandling med TNF-inhibitor og havde enten haft utilstrækkelig effekt eller intolerans. Primary endpoint var ACR20 ved uge 24. Ved uge 16 fik patienter med utilstrækkelig effekt "rescue therapy", og ved uge 16/24 (afhængigt af responder-status) blev placebo-behandlede patienter re-randomiseret til en af ixekizumab-doserne.

FUTURE2 sammenligner forskellige doser af secukinumab med placebo [4,5]. Studiets blindede fase var 24 uger. Studiets samlede varighed er 5 år. ACR20 ved uge 24 var primary endpoint. Placebo-behandlede patienter blev re-randomiseret til secukinumab ved uge 16 eller 24.

FUTURE3 sammenligner forskellige doser secukinumab med placebo med primary endpoint og re-randomisering som ved FUTURE2 [6]. Fokus er indsamling af data fra patienter i behandling med autoinjector, resultater frem til uge 52 er publiceret.

FUTURE5 er et stort studie med næsten 1000 patienter, som sammenligner forskellige doser secukinumab med placebo [7]. Primary endpoint er ACR20 ved 16 uger. Fokus for studiet er knoglepåvirkning ved psoriasisartrit. Data frem til uge 24 er publiceret.

I modsætning til SPIRIT-P2 inkluderede FUTURE-studierne både bionaive og bioerfarne patienter. Ifølge protokollerne var andelen af bionaive patienter planlagt at være mindst 60% i FUTURE2 og FUTURE3 og mindst 70% i FUTURE5. Dette indebærer, at analyserne med sammenligning af ixekizumab og secukinumab hos bioerfarne patienter, er baseret på de publicerede subgruppeanalyser fra secukinumab-studierne.

På baggrund af den tilgængelige information er det kun muligt at sammenholde ACR50, PASI75 og SF-36 PCS blandt de effektmål, som Medicinrådet har ønsket.

Table 4 Availability of selected outcome measure per study (biologic-experienced population)

	Ixekizumab SPIRIT-P2	FUTURE2	Secukinumab FUTURE3	FUTURE5
ACR50 response	✓	✓	✓	✓
Discontinuation due to AEs	✓	✗	✗	✗
Discontinuation due to lack of efficacy	✓	✗	✗	✗
HAQ-DI change	✓	✗	✗	✗
mTSS change ≤ 0	✗	✗	✗	✗
PASI75 response	✓	✓	✗	✗
SF-36 PCS change from baseline	✓	✓	✗	✗
Serious infections	✓	✗	✗	✗

5.2.2 Results per study

Resultater for de rapporterede effektmål i de enkelte studier fremgår af tabellerne A3s1-A3s4.

5.2.3 Comparative analyses

De præsenterede resultater for klinisk spørgsmål 2 om ixekizumab 80 mg hver 4. uge (efter startdosis 160 mg) vs secukinumab 300 mg er udført som en "adjusted indirect comparison" ved brug af Buchers metode [11]. Placeboarmene i de respektive ixekizumab- og secukinumab-studier er brugt som fælles reference for de to aktive behandlinger. Flere detaljer og formler fremgår af [11].

Der præsenteres resultater for uge 24.

Der er beregnet risk ratio for opnåelse af ACR50, risk ratio for opnåelse af PASI75 samt absolut forskel i SF-36 PCS ændring fra baseline.

Der præsenteres desuden absolutte forskelle for ACR50 og PASI75, beregnet som beskrevet i protokollen.

Med hensyn til "antaget niveau" for hændelsesrater i komparatorgruppen har det ikke været muligt at finde brugbare RWE data fra lokale registre (Danmark, Norge, Sverige) for secukinumab 300 mg ved bioerfarne patienter med aktiv PsA efter 24 ugers behandling.

I stedet baseres beregningerne på RCT data for secukinumab.

Vi ønsker at gøre opmærksom på, at der er stor usikkerhed forbundet med disse beregninger.

Usikkerheden skyldes det lave antal bio-erfarne patienter behandlet med secukinumab 300 mg i FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5, hvilket er årsag til de brede konfidensintervaller for de relative effektforskelle. Dette gælder især for estimatet for PASI75, hvor analysen bygger på 11 patienter i behandling med secukinumab 300 mg. Dertil kommer usikkerheden vedrørende den eksterne validitet af data fra RCTs (hvorfor registerdata havde været at foretrække), foruden selve metoden med at estimere en absolut forskel ud fra en relativ forskel og en event rate.

På denne baggrund er det vores opfattelse, at der bør udvises forsigtighed med at drage konklusioner ved evalueringen af om der er absolutte forskelle mellem ixekizumab og secukinumab.

Resultaterne af beregningerne fremgår af tabel A4s.

5.2.3.1 ACR50 response at week 24

Der er kun et studie med data for ACR50 for ixekizumab versus placebo, SPIRIT-P2 [3].

Table 5a: ACR50 outcome measure at week 24 for ixekizumab Q4w vs placebo

	Ixekizumab Q4w		Placebo		Weight	Risk ratio 95% CI
	Event	Total	Event	Total		
SPIRIT-P2	43	122	6	118	100%	6.93 [3.07; 15.67]

For secukinumab vs placebo ACR50 er der data fra 3 studier (FUTURE2, FUTURE3 og FUTURE5) [4-7]. Derfor er der lavet en metaanalyse, resultater ses i tabel 5b.

Table 5b: Meta-analysis of ACR50 outcome measure at week 24 for secukinumab 300mg vs placebo

	Secukinumab 300mg		Placebo		Weight	Risk ratio 95% CI
	Event	Total	Event	Total		
FUTURE 2	9	33	3	35	25.8%	3.18 [0.94; 10.75]
FUTURE 3	9	44	1	44	8.9%	9.00 [1.19; 68.07]
FUTURE 5	24	68	9	98	65.3%	3.84 [1.91; 7.75]
Meta-analysis	42	145	13	177	100%	4.13 [2.30; 7.41]

Der er ikke fundet heterogenitet:

- $I^2=0\%$;
- Chi² statistics of 0.79 (degrees of freedom=2), p=0.67

Sandsynligheden for opnåelse af ACR50 med ixekizumab Q4W vs secukinumab 300 mg hos bioerfarne patienter er beregnet ved brug af Buchers metode, med placebo som fælles reference.

Risk ratio for ixekizumab Q4W vs secukinumab 300 mg for opnåelse af ACR50 respons efter 24 ugers behandling er 1,68 med 95% konfidensinterval: [0.62; 4.58].

Den tilhørende p-værdi er 0,84; dvs at der ikke er fundet statistisk signifikant forskel.

Den absolutte forskel på ACR50 efter 24 uger er udregnet ved brug af den beregnede risk ratio på 1,68 og secukinumabs event rate på 29,0% ($42/145 = 0,290$; se tabel 5b).

Den absolutte forskel mellem ixekizumab Q4W og secukinumab 300 mg mht opnåelse af ACR50 respons efter 24 ugers behandling er beregnet til 19.7%, med 95% konfidensinterval: [-11.0%; 100.0%].

5.2.3.2 PASI75 response at week 24

Der er kun et studie med data for PASI75 for ixekizumab versus placebo, SPIRIT-P2 [3].

Table 6a: PASI75 outcome measure at week 24 for ixekizumab Q4W vs placebo

	Ixezumab Q4w		Placebo		Weight	Risk ratio 95% CI
	Event	Total	Event	Total		
SPIRIT-P2	38	68	10	67	100%	3.74 [2.04; 6.89]

PASI75 data for secukinumab vs placebo stammer fra FUTURE 2 [5].

Table 6b: PASI75 outcome measure at week 24 for secukinumab 300mg vs placebo

	Secukinumab 300mg		Placebo		Weight	Risk ratio 95% CI
	Event	Total	Event	Total		
FUTURE 2	7	11	1	12	100.0%	7.64 [1.11; 52.56]

Sandsynligheden for opnåelse af PASI75 med ixekizumab Q4W vs secukinumab 300 mg hos bioerfarne patienter er beregnet ved brug af Buchers metode, med placebo som fælles reference.

Risk ratio for ixekizumab Q4W vs secukinumab 300 mg for opnåelse af PASI75 respons efter 24 uger er 0,49 med 95% konfidensinterval: [0.06; 3.70.]

Den tilhørende p-værdi er 0,24; dvs. at der ikke er fundet statistisk signifikant forskel.

Den absolutte forskel på PASI75 efter 24 uger er udregnet ved brug af den beregnede risk ratio på 0,49 og secukinumabs event rate på 63,6% ($7/11 = 0,636$; se tabel 6b).

Den absolutte forskel mellem ixekizumab Q4W og secukinumab 300 mg mht opnåelse af PASI75 respons efter 24 ugers behandling er beregnet til -32.4%, med 95% konfidensinterval [-59.8%; 100.0%].

5.2.3.3 SF-36 PCS change from baseline at week 24

Data for SF-36 PCS ændring fra baseline for ixekizumab vs placebo stammer fra SPIRIT-P2 [3]].

Table 7a: SF-36 PCS outcome measure at week 24 for ixekizumab Q4W vs placebo

	Ixekizumab Q4w		Placebo		Weight	Mean diff. 95% CI
	Mean	Total	Mean	Total		
SPIRIT-P2	8.9	122	3.3	118	100%	5.60 [3.2 ; 8.0]

Data for SF-36 PCS ændring fra baseline for secukinumab vs placebo stammer fra FUTURE2 [5].

Table 7b: SF-36 PCS outcome measure at week 24 for secukinumab 300mg vs placebo

	Secukinumab 300mg		Placebo		Weight	Odds-ratio 95% CI
	Mean	Total	Event	Total		
FUTURE 2	6.6	33	2.7	35	100.0%	3.90 [-0.9; 8.7]

Effekten af ixekizumab vs secukinumab opgjort ved SF-36 PCS ændring fra baseline er beregnet ved brug af Buchers metode, med placebo som fælles reference.

Differencen mellem ixekizumab Q4W og secukinumab 300 mg på SF-36 PCS score efter 24 ugers behandling er beregnet til 1,70 med 95% konfidensintervallet: [-12.0; 15.4].

Den tilhørende p-værdi er 0,54; dvs at der ikke er fundet statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger målt ved brug af SF-36 PCS score.

5.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

5.3.1 Presentation of relevant studies

Der er ikke fundet studier, der kan besvare dette spørgsmål.

Effekten på plaque psoriasis er dokumenteret under klinisk spørgsmål 1 og 2.

5.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

5.4.1 Presentation of relevant studies

Der er ikke fundet studier der kan besvare af dette spørgsmål.

Effekten på plaque psoriasis er dokumenteret under klinisk spørgsmål 1 og 2.

6 References

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87
2. van der Heijde, Gladman DD, Kishimoto M et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *The Journal of Rheumatology* March 2018, 45 (3) 367-377
3. Nash P, Kirkham B, Okada M et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2317–27
4. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Lancet* 2015; 386: 1137–46
5. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE2 Study. *J Rheumatol* 2016; 43:9
6. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:47
7. Mease P, van der Heijde D, Landewé R et al. Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (FUTURE5). *Ann Rheum Dis* 2018;77:890–897
8. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003943/WC500243148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003943/WC500243148.pdf)
9. Data-on-file
10. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B et al. A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2461–5
11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91

7 Appendices

Literature search

Se venligst appendix.

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2a Main study characteristics SPIRIT-1

Trial name	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 the phase III trial SPIRIT-P1
NCT number	NCT01695239
Objective	To assess the safety and efficacy of ixekizumab, a monoclonal antibody that inhibits interleukin-17A. The primary objective: To assess the superiority of IXEQ2W or IXEQ4W versus placebo as measured by the proportion of patients achieving ACR20 response at week 24.
Publications – title, author, journal, year	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis Philip J Mease, Désirée van der Heijde, Christopher T Ritchlin, Masato Okada, Raquel S Cuchacovich, Catherine L Shuler, Chen-Yen Lin, Daniel K Braun, Chin H Lee, Dafna D Gladman, on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group, Ann Rheum Dis 2017;76:79–87.
Study type and design	Double-blind, placebo-controlled and active controlled clinical trial comparing two regimens of ixekizumab and an active reference arm adalimumab.
Follow-up time	Follow-up at week 12 and week 24. 3 years duration in total.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Presents with established diagnosis of active psoriatic arthritis for at least 6 months, and currently meets Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria - Active psoriatic arthritis (PsA) defined as the presence of at least 3 tender and at least 3 swollen joints - Presence of active psoriatic skin lesion or a personal history of plaque psoriasis (Ps) - Men must agree to use a reliable method of birth control or remain abstinent during the study - Women must agree to use reliable birth control or remain abstinent during the study and for at least 12 weeks after stopping treatment <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Current or prior use of biologic agents for treatment of Ps or PsA - Inadequate response to greater than or equal to 4 conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) - Current use of more than one conventional DMARD - Evidence of active inflammatory arthritic syndromes or spondyloarthropathies other than PsA - Have participated in any study with interleukin 17 (IL-17) antagonists, including ixekizumab - Serious disorder or illness other than psoriatic arthritis - Serious infection within the last 3 months - Breastfeeding or nursing (lactating) women
Intervention	Patients were randomised at a 1:1:1:1 ratio to one of four treatment groups:

	Ixekizumab 80 mg every 2 weeks (IXEQ2W), ixekizumab 80 mg every 4 weeks (IXEQ4W), adalimumab 40 mg Q2W, or placebo, all administered via subcutaneous injection. Patients randomised to IXEQ4W or IXEQ2W were administered a starting dose of 160 mg given as two injections at week 0.																																																																																																																																																																																																																																																
Baseline characteristics	<p>The baseline characteristics from the SPIRIT-1 are summarized in Table 1.</p> <p>Table 1 Baseline characteristics of the patients according to treatment group</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=106</th> <th>IXEQ4W N=107</th> <th>IXEQ2W N=103</th> <th>Adalimumab 40 mg Q2W N=101</th> <th>Total N=417</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years), mean (SD)</td> <td>50.6 (12.3)</td> <td>49.1 (10.1)</td> <td>49.8 (12.6)</td> <td>48.6 (12.4)</td> <td>49.5 (11.9)</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>48 (45.3)</td> <td>45 (42.1)</td> <td>48 (46.6)</td> <td>51 (50.5)</td> <td>192 (46.0)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg), mean (SD)</td> <td>83.8 (19.6)</td> <td>85.5 (23.0)</td> <td>81.6 (17.5)</td> <td>91.6 (21.9)†</td> <td>85.6 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²), mean (SD)</td> <td>29.2 (6.3)</td> <td>30.2 (8.4)</td> <td>28.6 (6.6)</td> <td>32.1 (11.4)‡</td> <td>30 (8.5)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>99 (93.4)</td> <td>102 (95.3)</td> <td>96 (93.2)</td> <td>95 (94.1)</td> <td>392 (94.0)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>5 (4.7)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>5 (4.9)</td> <td>3 (3.0)</td> <td>15 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>American Indian or Alaska native</td> <td>2 (1.9)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>3 (3.0)</td> <td>9 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>Time since psoriatic arthritis diagnosis (years), mean (SD)</td> <td>6.3 (6.9)</td> <td>6.2 (6.4)</td> <td>7.2 (8.0)</td> <td>6.9 (7.5)</td> <td>6.7 (7.2)</td> </tr> <tr> <td>Time since psoriasis diagnosis (years), mean (SD)</td> <td>16.0 (13.8)</td> <td>16.5 (13.8)</td> <td>17.0 (14.0)</td> <td>15.7 (12.7)</td> <td>16.3 (13.5)</td> </tr> <tr> <td>Background cDMARD therapy, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Naive</td> <td>13 (12.3)</td> <td>17 (15.9)</td> <td>17 (16.5)</td> <td>14 (13.9)</td> <td>61 (14.6)</td> </tr> <tr> <td>Past use</td> <td>24 (22.6)</td> <td>22 (20.6)</td> <td>23 (22.3)</td> <td>20 (19.8)</td> <td>89 (21.3)</td> </tr> <tr> <td>Current use 69 (65.1) 68 (63.6) 63 (61.2) 67 (66.3) 267 (64.0)</td> <td>69 (65.1)</td> <td>68 (63.6)</td> <td>63 (61.2)</td> <td>67 (66.3)</td> <td>267 (64.0)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexate current use, n (%)</td> <td>59 (55.7)</td> <td>57 (53.3)</td> <td>53 (51.5)</td> <td>57 (56.4)</td> <td>226 (54.2)</td> </tr> <tr> <td>Patients with specific disease characteristics, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Current psoriasis§</td> <td>102 (96.2)</td> <td>100 (93.5)</td> <td>95 (92.2)</td> <td>97 (96.0)</td> <td>394 (94.5)</td> </tr> <tr> <td>Psoriasis BSA ≥3%¶</td> <td>67 (67.7)</td> <td>73 (73.0)</td> <td>59 (64.8)</td> <td>68 (72.3)</td> <td>267 (69.5)</td> </tr> <tr> <td>Fingernail psoriasis§</td> <td>74 (69.8)</td> <td>70 (65.4)</td> <td>74 (71.8)</td> <td>71 (70.3)</td> <td>289 (69.3)</td> </tr> <tr> <td>Dactylitis§</td> <td>39 (36.8)</td> <td>54 (50.5)</td> <td>41 (39.8)</td> <td>23 (22.8)‡</td> <td>157 (37.6)</td> </tr> <tr> <td>Enthesitis§</td> <td>57 (53.8)</td> <td>70 (65.4)</td> <td>59 (57.3)</td> <td>56 (55.4)</td> <td>242 (58.0)</td> </tr> <tr> <td>Baseline disease and quality of life scores, mean (SD)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tender joint count (68 joints)</td> <td>19.2 (13.0)</td> <td>20.5 (13.7)</td> <td>21.5 (14.1)</td> <td>19.3 (13.0)</td> <td>20.1 (13.4)</td> </tr> <tr> <td>Swollen joint count (66 joints)</td> <td>10.6 (7.3)</td> <td>11.4 (8.2)</td> <td>12.1 (7.2)</td> <td>9.9 (6.5)</td> <td>11.0 (7.4)</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI</td> <td>1.2 (0.60)</td> <td>1.2 (0.54)</td> <td>1.2 (0.57)</td> <td>1.1 (0.59)</td> <td>1.2 (0.58)</td> </tr> <tr> <td>Patient-reported pain VAS 0–100</td> <td>58.5 (23.0)</td> <td>60.1 (19.4)</td> <td>58.4 (21.7)</td> <td>58.7 (19.7)</td> <td>58.9 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>Patient-assessed global disease activity VAS 0–100</td> <td>61.1 (22.7)</td> <td>62.7 (19.1)</td> <td>62.5 (19.9)</td> <td>59.1 (19.1)</td> <td>61.4 (20.2)</td> </tr> <tr> <td>Physician-assessed global disease activity VAS 0–100</td> <td>55.9 (19.3)</td> <td>57.6 (18.7)</td> <td>58.5 (19.0)</td> <td>55.4 (18.7)</td> <td>56.9 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/L)</td> <td>15.1 (23.6)</td> <td>12.8 (16.4)</td> <td>15.1 (25.9)</td> <td>13.2 (19.1)</td> <td>14.1 (21.5)</td> </tr> <tr> <td>mTSS</td> <td>17.6 (28.6)</td> <td>19.2 (32.7)</td> <td>15.2 (28.9)</td> <td>15.9 (27.4)</td> <td>17.0 (29.4)</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP</td> <td>4.9 (1.0)</td> <td>5.0 (1.0)</td> <td>5.0 (1.1)</td> <td>4.9 (1.0)</td> <td>4.9 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>LEI**</td> <td>2.9 (1.7)</td> <td>2.7 (1.6)</td> <td>3.1 (1.8)</td> <td>3.0 (1.6)</td> <td>2.9 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>LDI-B††</td> <td>46.2 (65.5)</td> <td>58.1 (96.7)</td> <td>40.6 (54.6)</td> <td>93.9 (111.9)‡</td> <td>55.8 (83.6)</td> </tr> <tr> <td>LDI-B‡‡</td> <td>62.7 (69.3)</td> <td>73.0 (103.4)</td> <td>64.0 (56.6)</td> <td>119.9 (113.5)‡</td> <td>75.9 (89.4)</td> </tr> <tr> <td>% Psoriasis BSA involved¶¶</td> <td>14.4 (20.2)</td> <td>15.1 (16.3)</td> <td>12.0 (15.6)</td> <td>14.8 (19.2)</td> <td>14.1 (17.9)</td> </tr> <tr> <td>PASI total score¶¶</td> <td>6.2 (7.5)</td> <td>6.9 (6.6)</td> <td>6.0 (7.0)</td> <td>5.5 (6.5)</td> <td>6.1 (6.9)</td> </tr> <tr> <td>NAPSI§§</td> <td>19.8 (17.2)</td> <td>21.3 (18.9)</td> <td>25.0 (21.2)</td> <td>20.9 (17.5)</td> <td>21.8 (18.8)</td> </tr> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>34.0 (8.3)</td> <td>32.4 (10.1)</td> <td>34.2 (8.7)</td> <td>33.9 (8.8)</td> <td>33.6 (9.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>†p<0.01 vs placebo. ‡p<0.05 vs placebo. §Presence or absence, as qualitatively assessed by the investigator. ¶Evaluated in patients with psoriasis, as qualitatively assessed by the investigator, at baseline. **Evaluated in patients with enthesitis, as qualitatively assessed by the investigator, at baseline. ††Evaluated in patients with dactylitis, as qualitatively assessed by the investigator, at baseline. ‡‡Evaluated in patients with baseline LDI-B score >0; post hoc analysis. §§Evaluated in patients with fingernail psoriasis, as qualitatively assessed by the investigator, at baseline. BMI, body mass index; BSA, body surface area; cDMARD, conventional disease-modifying antirheumatic drug; CRP, C reactive protein; DAS28-CRP, 28-joint Disease Activity Score using C reactive protein; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IXEQ2W, 80 mg ixekizumab once every 2 weeks; IXEQ4W, 80 mg ixekizumab once every 4 weeks; LDI-B, Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI, Leeds Enthesitis Index; mTSS, van der Heijde modified total Sharp score; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; SF-36 PCS, Short Form (36 Items) Health Survey Physical Component Score; VAS, visual analogue scale.</p>		Placebo N=106	IXEQ4W N=107	IXEQ2W N=103	Adalimumab 40 mg Q2W N=101	Total N=417	Age (years), mean (SD)	50.6 (12.3)	49.1 (10.1)	49.8 (12.6)	48.6 (12.4)	49.5 (11.9)	Male, n (%)	48 (45.3)	45 (42.1)	48 (46.6)	51 (50.5)	192 (46.0)	Weight (kg), mean (SD)	83.8 (19.6)	85.5 (23.0)	81.6 (17.5)	91.6 (21.9)†	85.6 (20.9)	BMI (kg/m ²), mean (SD)	29.2 (6.3)	30.2 (8.4)	28.6 (6.6)	32.1 (11.4)‡	30 (8.5)	Race, n (%)						White	99 (93.4)	102 (95.3)	96 (93.2)	95 (94.1)	392 (94.0)	Asian	5 (4.7)	2 (1.9)	5 (4.9)	3 (3.0)	15 (3.6)	American Indian or Alaska native	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (3.0)	9 (2.2)	Other	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.2)	Time since psoriatic arthritis diagnosis (years), mean (SD)	6.3 (6.9)	6.2 (6.4)	7.2 (8.0)	6.9 (7.5)	6.7 (7.2)	Time since psoriasis diagnosis (years), mean (SD)	16.0 (13.8)	16.5 (13.8)	17.0 (14.0)	15.7 (12.7)	16.3 (13.5)	Background cDMARD therapy, n (%)						Naive	13 (12.3)	17 (15.9)	17 (16.5)	14 (13.9)	61 (14.6)	Past use	24 (22.6)	22 (20.6)	23 (22.3)	20 (19.8)	89 (21.3)	Current use 69 (65.1) 68 (63.6) 63 (61.2) 67 (66.3) 267 (64.0)	69 (65.1)	68 (63.6)	63 (61.2)	67 (66.3)	267 (64.0)	Methotrexate current use, n (%)	59 (55.7)	57 (53.3)	53 (51.5)	57 (56.4)	226 (54.2)	Patients with specific disease characteristics, n (%)						Current psoriasis§	102 (96.2)	100 (93.5)	95 (92.2)	97 (96.0)	394 (94.5)	Psoriasis BSA ≥3%¶	67 (67.7)	73 (73.0)	59 (64.8)	68 (72.3)	267 (69.5)	Fingernail psoriasis§	74 (69.8)	70 (65.4)	74 (71.8)	71 (70.3)	289 (69.3)	Dactylitis§	39 (36.8)	54 (50.5)	41 (39.8)	23 (22.8)‡	157 (37.6)	Enthesitis§	57 (53.8)	70 (65.4)	59 (57.3)	56 (55.4)	242 (58.0)	Baseline disease and quality of life scores, mean (SD)						Tender joint count (68 joints)	19.2 (13.0)	20.5 (13.7)	21.5 (14.1)	19.3 (13.0)	20.1 (13.4)	Swollen joint count (66 joints)	10.6 (7.3)	11.4 (8.2)	12.1 (7.2)	9.9 (6.5)	11.0 (7.4)	HAQ-DI	1.2 (0.60)	1.2 (0.54)	1.2 (0.57)	1.1 (0.59)	1.2 (0.58)	Patient-reported pain VAS 0–100	58.5 (23.0)	60.1 (19.4)	58.4 (21.7)	58.7 (19.7)	58.9 (20.9)	Patient-assessed global disease activity VAS 0–100	61.1 (22.7)	62.7 (19.1)	62.5 (19.9)	59.1 (19.1)	61.4 (20.2)	Physician-assessed global disease activity VAS 0–100	55.9 (19.3)	57.6 (18.7)	58.5 (19.0)	55.4 (18.7)	56.9 (18.9)	CRP (mg/L)	15.1 (23.6)	12.8 (16.4)	15.1 (25.9)	13.2 (19.1)	14.1 (21.5)	mTSS	17.6 (28.6)	19.2 (32.7)	15.2 (28.9)	15.9 (27.4)	17.0 (29.4)	DAS28-CRP	4.9 (1.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.1)	4.9 (1.0)	4.9 (1.0)	LEI**	2.9 (1.7)	2.7 (1.6)	3.1 (1.8)	3.0 (1.6)	2.9 (1.7)	LDI-B††	46.2 (65.5)	58.1 (96.7)	40.6 (54.6)	93.9 (111.9)‡	55.8 (83.6)	LDI-B‡‡	62.7 (69.3)	73.0 (103.4)	64.0 (56.6)	119.9 (113.5)‡	75.9 (89.4)	% Psoriasis BSA involved¶¶	14.4 (20.2)	15.1 (16.3)	12.0 (15.6)	14.8 (19.2)	14.1 (17.9)	PASI total score¶¶	6.2 (7.5)	6.9 (6.6)	6.0 (7.0)	5.5 (6.5)	6.1 (6.9)	NAPSI§§	19.8 (17.2)	21.3 (18.9)	25.0 (21.2)	20.9 (17.5)	21.8 (18.8)	SF-36 PCS	34.0 (8.3)	32.4 (10.1)	34.2 (8.7)	33.9 (8.8)	33.6 (9.0)
	Placebo N=106	IXEQ4W N=107	IXEQ2W N=103	Adalimumab 40 mg Q2W N=101	Total N=417																																																																																																																																																																																																																																												
Age (years), mean (SD)	50.6 (12.3)	49.1 (10.1)	49.8 (12.6)	48.6 (12.4)	49.5 (11.9)																																																																																																																																																																																																																																												
Male, n (%)	48 (45.3)	45 (42.1)	48 (46.6)	51 (50.5)	192 (46.0)																																																																																																																																																																																																																																												
Weight (kg), mean (SD)	83.8 (19.6)	85.5 (23.0)	81.6 (17.5)	91.6 (21.9)†	85.6 (20.9)																																																																																																																																																																																																																																												
BMI (kg/m ²), mean (SD)	29.2 (6.3)	30.2 (8.4)	28.6 (6.6)	32.1 (11.4)‡	30 (8.5)																																																																																																																																																																																																																																												
Race, n (%)																																																																																																																																																																																																																																																	
White	99 (93.4)	102 (95.3)	96 (93.2)	95 (94.1)	392 (94.0)																																																																																																																																																																																																																																												
Asian	5 (4.7)	2 (1.9)	5 (4.9)	3 (3.0)	15 (3.6)																																																																																																																																																																																																																																												
American Indian or Alaska native	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (3.0)	9 (2.2)																																																																																																																																																																																																																																												
Other	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.2)																																																																																																																																																																																																																																												
Time since psoriatic arthritis diagnosis (years), mean (SD)	6.3 (6.9)	6.2 (6.4)	7.2 (8.0)	6.9 (7.5)	6.7 (7.2)																																																																																																																																																																																																																																												
Time since psoriasis diagnosis (years), mean (SD)	16.0 (13.8)	16.5 (13.8)	17.0 (14.0)	15.7 (12.7)	16.3 (13.5)																																																																																																																																																																																																																																												
Background cDMARD therapy, n (%)																																																																																																																																																																																																																																																	
Naive	13 (12.3)	17 (15.9)	17 (16.5)	14 (13.9)	61 (14.6)																																																																																																																																																																																																																																												
Past use	24 (22.6)	22 (20.6)	23 (22.3)	20 (19.8)	89 (21.3)																																																																																																																																																																																																																																												
Current use 69 (65.1) 68 (63.6) 63 (61.2) 67 (66.3) 267 (64.0)	69 (65.1)	68 (63.6)	63 (61.2)	67 (66.3)	267 (64.0)																																																																																																																																																																																																																																												
Methotrexate current use, n (%)	59 (55.7)	57 (53.3)	53 (51.5)	57 (56.4)	226 (54.2)																																																																																																																																																																																																																																												
Patients with specific disease characteristics, n (%)																																																																																																																																																																																																																																																	
Current psoriasis§	102 (96.2)	100 (93.5)	95 (92.2)	97 (96.0)	394 (94.5)																																																																																																																																																																																																																																												
Psoriasis BSA ≥3%¶	67 (67.7)	73 (73.0)	59 (64.8)	68 (72.3)	267 (69.5)																																																																																																																																																																																																																																												
Fingernail psoriasis§	74 (69.8)	70 (65.4)	74 (71.8)	71 (70.3)	289 (69.3)																																																																																																																																																																																																																																												
Dactylitis§	39 (36.8)	54 (50.5)	41 (39.8)	23 (22.8)‡	157 (37.6)																																																																																																																																																																																																																																												
Enthesitis§	57 (53.8)	70 (65.4)	59 (57.3)	56 (55.4)	242 (58.0)																																																																																																																																																																																																																																												
Baseline disease and quality of life scores, mean (SD)																																																																																																																																																																																																																																																	
Tender joint count (68 joints)	19.2 (13.0)	20.5 (13.7)	21.5 (14.1)	19.3 (13.0)	20.1 (13.4)																																																																																																																																																																																																																																												
Swollen joint count (66 joints)	10.6 (7.3)	11.4 (8.2)	12.1 (7.2)	9.9 (6.5)	11.0 (7.4)																																																																																																																																																																																																																																												
HAQ-DI	1.2 (0.60)	1.2 (0.54)	1.2 (0.57)	1.1 (0.59)	1.2 (0.58)																																																																																																																																																																																																																																												
Patient-reported pain VAS 0–100	58.5 (23.0)	60.1 (19.4)	58.4 (21.7)	58.7 (19.7)	58.9 (20.9)																																																																																																																																																																																																																																												
Patient-assessed global disease activity VAS 0–100	61.1 (22.7)	62.7 (19.1)	62.5 (19.9)	59.1 (19.1)	61.4 (20.2)																																																																																																																																																																																																																																												
Physician-assessed global disease activity VAS 0–100	55.9 (19.3)	57.6 (18.7)	58.5 (19.0)	55.4 (18.7)	56.9 (18.9)																																																																																																																																																																																																																																												
CRP (mg/L)	15.1 (23.6)	12.8 (16.4)	15.1 (25.9)	13.2 (19.1)	14.1 (21.5)																																																																																																																																																																																																																																												
mTSS	17.6 (28.6)	19.2 (32.7)	15.2 (28.9)	15.9 (27.4)	17.0 (29.4)																																																																																																																																																																																																																																												
DAS28-CRP	4.9 (1.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.1)	4.9 (1.0)	4.9 (1.0)																																																																																																																																																																																																																																												
LEI**	2.9 (1.7)	2.7 (1.6)	3.1 (1.8)	3.0 (1.6)	2.9 (1.7)																																																																																																																																																																																																																																												
LDI-B††	46.2 (65.5)	58.1 (96.7)	40.6 (54.6)	93.9 (111.9)‡	55.8 (83.6)																																																																																																																																																																																																																																												
LDI-B‡‡	62.7 (69.3)	73.0 (103.4)	64.0 (56.6)	119.9 (113.5)‡	75.9 (89.4)																																																																																																																																																																																																																																												
% Psoriasis BSA involved¶¶	14.4 (20.2)	15.1 (16.3)	12.0 (15.6)	14.8 (19.2)	14.1 (17.9)																																																																																																																																																																																																																																												
PASI total score¶¶	6.2 (7.5)	6.9 (6.6)	6.0 (7.0)	5.5 (6.5)	6.1 (6.9)																																																																																																																																																																																																																																												
NAPSI§§	19.8 (17.2)	21.3 (18.9)	25.0 (21.2)	20.9 (17.5)	21.8 (18.8)																																																																																																																																																																																																																																												
SF-36 PCS	34.0 (8.3)	32.4 (10.1)	34.2 (8.7)	33.9 (8.8)	33.6 (9.0)																																																																																																																																																																																																																																												

Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy end point was the proportion of patients achieving an (ACR) 20 response at week 24 versus placebo.</p> <p>Secondary end points included the proportion of patients achieving ACR50 or ACR70 responses; the proportion of patients achieving a 75%, 90% or 100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score (PASI 75, PASI 90 and PASI 100, respectively); percentage of psoriasis-affected body surface area (BSA); change from baseline in the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI); change from baseline in the van der Heijde modified total Sharp score (mTSS, a measure of structural disease progression based on radiographic assessment of bone erosions and joint space narrowing in the hands and feet) and change from baseline in 28-joint Disease Activity Score using C reactive protein (DAS28-CRP) versus placebo.</p>
Method of analysis	<p>Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population (all randomised patients). Primary analyses of categorical variables were based on a logistic regression analysis with treatment, geographical region and baseline cDMARD experience in the model. Fisher's exact test was used for categorical safety data.</p>
Subgroup analyses	NA.

Table A2s1 Main study characteristics SPIRIT-2

Trial name	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
NCT number	NCT02349295
Objective	The primary objective was to compare the proportion of patients treated with ixekizumab who attained an at least 20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR-20) response at week 24 versus placebo.
Publications – title, author, journal, year	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 24-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis Peter Nash, Bruce Kirkham, Masato Okada, Proton Rahman, Benard Combe, Gerd-Ruediger Burmester, David H Adams, Lisa Kerr, Chin Lee, Catherine L Shuler, Mark Genovese, on behalf of the SPIRIT-P2 Study Group. Lancet 2017; 389: 2317–27
Study type and design	Double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study (SPIRIT-P2), patients were recruited from 109 centres across ten countries. Patients were randomly assigned (1:1:1) by a computer-generated random sequence.
Follow-up time	Follow-up at week 24
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Presents with established diagnosis of active psoriatic arthritis (PsA) for at least 6 months, and currently meets Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria - Active PsA defined as the presence of at least 3 tender and at least 3 swollen joints - Presence of active psoriatic skin lesion or a history of plaque psoriasis (Ps) - Men must agree to use a reliable method of birth control or remain abstinent during the study - Women must agree to use reliable birth control or remain abstinent during the study and for at least 12 weeks after stopping treatment <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Have been treated with 1 or more conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) - Current use of biologic agents for treatment of Ps or PsA - Inadequate response to greater than 2 biologic DMARDs - Current use of more than one cDMARDs - Diagnosis of active inflammatory arthritic syndromes or spondyloarthropathies other than PsA - Have received treatment with interleukin (IL) -17 or IL12/23 targeted monoclonal antibody (MAb) therapy - Serious disorder or illness other than psoriatic arthritis - Serious infection within the last 3 months - Breastfeeding or nursing (lactating) women
Intervention	Patients were randomly assigned (1:1:1) by a computer-generated random sequence to receive a subcutaneous injection of 80 mg ixekizumab every 4 weeks or every 2 weeks after a 160 mg starting dose or placebo
Baseline characteristics	The baseline characteristics from the SPIRIT-2 are summarized in Table 1.

Table 1 Table 1: Baseline characteristics of treatment groups

	Placebo n=118	IXEQ4W N=122	IXEQ2W N=123
Age (years)	51.5 (10.4)	52.6 (13.6)	51.7 (11.9)
Male	56 (47%)	63 (52%)	50 (41%)
Female	62 (53%)	59 (48%)	73 (59%)
Weight (kg)	91.0 (22.1)	89.9 (22.0)	85.2 (20.7)
BMI (kg/m ²)	31.6 (7.6)	30.9 (7.1)	30.1 (6.8)
Race			
White	108 (92%)	111 (91%)	113 (93%)
Asian	7 (6%)	7 (6%)	7 (6%)
Other	3 (3%)	4 (3%)	2 (2%)
Time since psoriatic arthritis diagnosis (years)	9.2 (7.3)	11.0 (9.6)	9.9 (7.4)
Time since psoriasis diagnosis (years), mean (SD)	15.3 (12.6)	15.7 (12.3)	16.5 (13.0)
Present use of cDMARD	52 (44%)	60 (49%)	73 (59%)
Present use of methotrexate	40 (34%)	48 (39%)	61 (50%)
Previous TNFi treatment			
Inadequate response to one TNFi	68 (58%)	71 (58%)	65 (53%)
Inadequate response to two TNFi	41 (35%)	41 (34%)	46 (37%)
Intolerance to a TNFi*	9 (8%)	10 (8%)	12 (10%)
Patients with specific disease characteristics			
Present psoriasis†	108 (92%)	118 (97%)	113 (92%)
Psoriasis ≥3% of body surface area‡	67 (57%)	68 (56%)	68 (55%)
Fingernail psoriasis†	73 (62%)	89 (73%)	74 (60%)
Dactylitis‡	14 (12%)	28 (23%)	20 (16%)
Enthesitis§	69 (58%)	68 (56%)	84 (68%)
Baseline disease and quality of life scores			
Tender joint count (68 joints)	23.0 (16.2)	22.0 (14.1)	25.0 (17.3)
Swollen joint count (66 joints)	10.3 (7.4)	13.1 (11.2)	13.5 (11.5)
HAQ-DI	1.2 (0.7)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)
Patient-reported pain¶	63.9 (20.1)	63.9 (21.4)	62.7 (20.9)
Patient-assessed global disease¶	64.1 (21.5)	66.4 (20.5)	66.0 (20.5)
Physician-assessed global disease¶	58.9 (20.7)	60.3 (20.9)	64.6 (16.8)
C-reactive protein (mg/L)	12.1 (19.6)	17.0 (27.5)	13.5 (26.1)
28-joint Disease Activity Score with C-reactive protein	5.0 (1.1)	5.1 (1.1)	5.1 (1.1)
LEI§	2.9 (1.7)	2.9 (1.4)	3.0 (1.7)
LDI Basic‡	37.3 (25.2)	31.5 (33.8)	53.9 (37.6)
Psoriasis body surface area involved (%)	9.0 (13%)	12.5 (17%)	11.6 (19%)
PASI total score	5.2 (6.3)	6.4 (7.9)	6.2 (8.7)
NAPSI**	18.7 (18.8)	20.5 (20.0)	21.0 (22.0)
SF-36 physical component summary score	33.9 (9.0)	34.8 (8.8)	34.3 (9.1)
SF-36 mental component summary score	48.0 (13.1)	49.6 (11.3)	49.1 (11.5)

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. cDMARD=conventional disease-modifying antirheumatic drug. TNFi=tumour necrosis factor inhibitor. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index. LDI=Leeds Dactylitis Index. LEI=Leeds Enthesitis Index. PASI=Psoriasis Area and Severity Index Improvement. NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index. SF-36=Short Form (36 Items) Health Survey. *Patients had previously received a TNFi and had discontinued. †Qualitatively assessed by the investigator at baseline. ‡Defined as LDI>0. §Defined as LEI>0. ¶Visual analogue scale 0–100. ||Assessed only in patients with psoriasis. **Assessed only in patients with fingernail psoriasis.

Primary and secondary endpoints

The primary end point was the proportion of patients achieving an (ACR) 20 response at week 24 versus placebo. Secondary endpoints included the proportion of patients who attained at least 50% response criteria (ACR-50) or at least 70% improvement response criteria (ACR-70) responses; the proportion of patients achieving a 75%, 90% or 100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score improvement of PASI 75, PASI 90, or PASI 100; the proportion of patients attaining a minimal disease activity (defined as fulfilling at least five of the following seven domains: tender joint count ≤1, swollen joint count ≤1, PASI ≤1 or body surface area ≤3, Patient's Assessment of

	Pain Visual Analogue Scale ≤ 15 , Patient's Global Assessment of Disease Activity Visual Analogue Scale ≤ 20 , Health Assessment Questionnaire- Disability Index [HAQ-DI] ≤ 0.5 , and tender entheses (points ≤ 1); the change from baseline in the HAQ-DI; the change from baseline in 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein (DAS28-CRP); and the change from baseline in Short Form (36 items) Health Survey (SF-36) Physical and Mental Component
Method of analysis	Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population (all randomised patients). Primary analyses of categorical variables were based on a logistic regression analysis with treatment, geographical region and baseline cDMARD experience in the model. Fisher's exact test was used for categorical safety data.
Subgroup analyses	NA

Table A2s2 Main study characteristics FUTURE 2

Trial name	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis.
NCT number	NCT01752634
Objective	This study is to provide 24 - 52 week efficacy, safety and tolerability data to support the registration of the secukinumab (AIN457) prefilled syringe (PFS) for subcutaneous self administration in subjects with active PsA despite current or previous NSAID, DMARD and/or anti-TNF α therapy. An additional 4 years of long-term efficacy and safety data will be collected during the post Week 52 period of the study.
Publications – title, author, journal, year	Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Iain B McInnes, Philip J Mease, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Christopher T Ritchlin, Proton Rahman, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Philip G Conaghan, Alice B Gottlieb, Hanno Richards, Luminita Pricop, Gregory Ligozio, Manmath Patekar, Shephard Mpofu, on behalf of the FUTURE 2 Study Group. Lancet 2015; 386: 1137–46 And Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study Arthur Kavanaugh, Iain B. McInnes, Philip J. Mease, Stephen Hall, Hector Chinoy, Alan J. Kivitz, Zailong Wang, and Shephard Mpofu. J Rheumatol First Release June 15 2016; doi:10.3899/jrheum.160275
Study type and design	FUTURE 2 is a phase III 5-year, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study that is done at 76 centres and that is ongoing at the time of this analysis. Eligible patients were randomized (1:1:1:1).
Follow-up time	24 – 52 weeks study. Total duration 5 years.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosis of PsA classified by CASPAR criteria and with symptoms for at least 6 months with moderate to severe PsA who must have at Baseline ≥ 3 tender joints out of 78 and ≥ 3 swollen out of 76 (dactylitis of a digit counts as one joint each) - Rheumatoid factor and anti-CCP antibodies negative at screening - Diagnosis of active plaque psoriasis or nail changes consistent with psoriasis or documented history of plaque psoriasis - Subjects with PsA should have taken NSAIDs for at least 4 weeks prior to randomization with inadequate control of symptoms or at least one dose if stopped due to intolerance to NSAIDs - Subjects taking corticosteroids must be on a stable dose of ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent for at least 2 weeks before randomization and should remain on a stable dose up to Week 24 - Subjects taking MTX (≤ 25 mg/week) are allowed to continue their medication if the dose is stable for at least 4 weeks before randomization and should remain on a stable dose up to Week 52. <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Chest X-ray or chest MRI with evidence of ongoing infectious or malignant process, obtained within 3 months prior to screening and evaluated by a qualified physician - Subjects taking high potency opioid analgesics (e.g. methadone, hydromorphone, morphine)

	<ul style="list-style-type: none"> - Previous exposure to secukinumab or other biologic drug directly targeting IL-17 or IL-17 receptor - Ongoing use of prohibited psoriasis treatments / medications (e.g., topical corticosteroids, UV therapy) at randomization. The following wash out periods need to be observed: <ul style="list-style-type: none"> - Oral or topical retinoids 4 weeks - Photochemotherapy (e.g. PUVA) 4 weeks - Phototherapy (UVA or UVB) 2 weeks - Topical skin treatments (except in face, scalp and genital area during screening, only corticosteroids with mild to moderate potency) 2 weeks - Subjects who have ever received biologic immunomodulating agents except for those targeting TNFα, investigational or approved - Previous treatment with any cell-depleting therapies including but not limited to anti-CD20, investigational agents (e.g., CAMPATH, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD3, anti-CD19) 																																																																																																																																																																										
Intervention	<p>Group 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secukinumab 75 mg s.c. at BSL, Weeks 1, 2, 3 and 4, followed by dosing every four weeks starting at Week 4. <p>Group 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secukinumab 150 mg s.c. at BSL, Weeks 1, 2, 3 and 4, followed by dosing every four weeks starting at Week 4. <p>Group 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secukinumab 300 mg s.c. at BSL, Weeks 1, 2, 3 and 4, followed by dosing every four weeks starting at Week 4 <p>Group 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo s.c. at BSL, Weeks 1, 2, 3 and 4, followed by dosing every four weeks starting at Week 4 																																																																																																																																																																										
Baseline characteristics	<p>The baseline characteristics from FUTURE 2 (McInnes) is summarized in Table 1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Table 1: Baseline characteristics of patients in the secukinumab and placebo groups</th> <th>Secukinumab 300 mg (n=100)</th> <th>Secukinumab 150 mg (n=100)</th> <th>Secukinumab 75 mg (n=90)</th> <th>Placebo (n=98)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>46.9 (12.6)</td> <td>46.5 (11.7)</td> <td>48.6 (11.4)</td> <td>49.9 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>Women</td> <td>49 (49%)</td> <td>45 (45%)</td> <td>52 (53%)</td> <td>59 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic origin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> White</td> <td>96 (96%)</td> <td>90 (90%)</td> <td>90 (91%)</td> <td>94 (96%)</td> </tr> <tr> <td> Black</td> <td>1 (1%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td> Asian</td> <td>2 (2%)</td> <td>6 (6%)</td> <td>5 (5%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td> Unknown</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>1 (1%)</td> <td>4 (4%)</td> <td>3 (3%)</td> <td>3 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>85.4 (18.4)</td> <td>91.2 (19.8)</td> <td>85.6 (20.6)</td> <td>86.2 (19.8)</td> </tr> <tr> <td>Number of previous anti-TNF treatments for psoriatic arthritis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>67 (67%)</td> <td>63 (63%)</td> <td>65 (66%)</td> <td>63 (64%)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>16 (16%)</td> <td>26 (26%)</td> <td>21 (21%)</td> <td>16 (16%)</td> </tr> <tr> <td> 2 or 3</td> <td>17 (17%)</td> <td>11 (11%)</td> <td>13 (13%)</td> <td>19 (19%)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexate use at randomisation</td> <td>44 (44%)</td> <td>44 (44%)</td> <td>47 (47%)</td> <td>50 (51%)</td> </tr> <tr> <td>Systemic glucocorticoid use at randomisation</td> <td>18 (18%)</td> <td>23 (23%)</td> <td>19 (19%)</td> <td>21 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Patients with specific disease characteristics</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Psoriasis body surface area \geq3%</td> <td>41 (41%)</td> <td>58 (58%)</td> <td>50 (51%)</td> <td>43 (44%)</td> </tr> <tr> <td> PASI \leq10*</td> <td>21 (51%)</td> <td>25 (43%)</td> <td>28 (56%)</td> <td>23 (53%)</td> </tr> <tr> <td> PASI score $>$10*</td> <td>20 (49%)</td> <td>33 (57%)</td> <td>22 (44%)</td> <td>20 (47%)</td> </tr> <tr> <td> Dactylitis</td> <td>46 (46%)</td> <td>32 (32%)</td> <td>33 (33%)</td> <td>27 (28%)</td> </tr> <tr> <td> Dactylitis count</td> <td>3.6 (3.5)</td> <td>4.5 (5.1)</td> <td>3.0 (3.6)</td> <td>2.7 (2.2)</td> </tr> <tr> <td> Enthesitis</td> <td>56 (56%)</td> <td>64 (64%)</td> <td>68 (69%)</td> <td>65 (66%)</td> </tr> <tr> <td> Enthesitis count</td> <td>2.8 (1.7)</td> <td>3.2 (1.6)</td> <td>3.2 (1.7)</td> <td>3.1 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>Baseline disease and quality-of-life scores</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Tender joint count (78 joints)</td> <td>20.2 (13.3)</td> <td>24.1 (19.4)</td> <td>22.2 (16.3)</td> <td>23.4 (19.0)</td> </tr> <tr> <td> Swollen joint count (76 joints)</td> <td>11.2 (7.8)</td> <td>11.9 (10.1)</td> <td>10.8 (9.2)</td> <td>12.1 (10.7)</td> </tr> <tr> <td> DAS28-CRP</td> <td>4.8 (1.0)</td> <td>4.9 (1.1)</td> <td>4.7 (1.0)</td> <td>4.7 (1.0)</td> </tr> <tr> <td> PASI*</td> <td>11.9 (8.4)</td> <td>16.2 (14.3)</td> <td>12.1 (10.2)</td> <td>11.6 (8.3)</td> </tr> <tr> <td> Physician's global assessment (VAS)</td> <td>55.0 (14.7)</td> <td>56.7 (16.6)</td> <td>59.0 (17.9)</td> <td>55.0 (16.0)</td> </tr> <tr> <td> HAQ-DI</td> <td>1.3 (0.6)</td> <td>1.2 (0.6)</td> <td>1.2 (0.6)</td> <td>1.2 (0.7)</td> </tr> <tr> <td> Pain (VAS)</td> <td>57.7 (19.0)</td> <td>58.9 (19.8)</td> <td>56.7 (21.1)</td> <td>55.4 (22.1)</td> </tr> <tr> <td> Patient's global assessment (VAS)</td> <td>60.7 (18.9)</td> <td>62.0 (19.5)</td> <td>59.0 (19.1)</td> <td>57.6 (19.8)</td> </tr> <tr> <td> SF36-PCS</td> <td>36.9 (8.0)</td> <td>36.2 (8.1)</td> <td>36.2 (8.1)</td> <td>37.4 (8.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Table 1: Baseline characteristics of patients in the secukinumab and placebo groups	Secukinumab 300 mg (n=100)	Secukinumab 150 mg (n=100)	Secukinumab 75 mg (n=90)	Placebo (n=98)	Age (years)	46.9 (12.6)	46.5 (11.7)	48.6 (11.4)	49.9 (12.5)	Women	49 (49%)	45 (45%)	52 (53%)	59 (60%)	Ethnic origin					White	96 (96%)	90 (90%)	90 (91%)	94 (96%)	Black	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Asian	2 (2%)	6 (6%)	5 (5%)	1 (1%)	Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	Other	1 (1%)	4 (4%)	3 (3%)	3 (3%)	Weight (kg)	85.4 (18.4)	91.2 (19.8)	85.6 (20.6)	86.2 (19.8)	Number of previous anti-TNF treatments for psoriatic arthritis					0	67 (67%)	63 (63%)	65 (66%)	63 (64%)	1	16 (16%)	26 (26%)	21 (21%)	16 (16%)	2 or 3	17 (17%)	11 (11%)	13 (13%)	19 (19%)	Methotrexate use at randomisation	44 (44%)	44 (44%)	47 (47%)	50 (51%)	Systemic glucocorticoid use at randomisation	18 (18%)	23 (23%)	19 (19%)	21 (21%)	Patients with specific disease characteristics					Psoriasis body surface area \geq 3%	41 (41%)	58 (58%)	50 (51%)	43 (44%)	PASI \leq 10*	21 (51%)	25 (43%)	28 (56%)	23 (53%)	PASI score $>$ 10*	20 (49%)	33 (57%)	22 (44%)	20 (47%)	Dactylitis	46 (46%)	32 (32%)	33 (33%)	27 (28%)	Dactylitis count	3.6 (3.5)	4.5 (5.1)	3.0 (3.6)	2.7 (2.2)	Enthesitis	56 (56%)	64 (64%)	68 (69%)	65 (66%)	Enthesitis count	2.8 (1.7)	3.2 (1.6)	3.2 (1.7)	3.1 (1.7)	Baseline disease and quality-of-life scores					Tender joint count (78 joints)	20.2 (13.3)	24.1 (19.4)	22.2 (16.3)	23.4 (19.0)	Swollen joint count (76 joints)	11.2 (7.8)	11.9 (10.1)	10.8 (9.2)	12.1 (10.7)	DAS28-CRP	4.8 (1.0)	4.9 (1.1)	4.7 (1.0)	4.7 (1.0)	PASI*	11.9 (8.4)	16.2 (14.3)	12.1 (10.2)	11.6 (8.3)	Physician's global assessment (VAS)	55.0 (14.7)	56.7 (16.6)	59.0 (17.9)	55.0 (16.0)	HAQ-DI	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	Pain (VAS)	57.7 (19.0)	58.9 (19.8)	56.7 (21.1)	55.4 (22.1)	Patient's global assessment (VAS)	60.7 (18.9)	62.0 (19.5)	59.0 (19.1)	57.6 (19.8)	SF36-PCS	36.9 (8.0)	36.2 (8.1)	36.2 (8.1)	37.4 (8.8)
Table 1: Baseline characteristics of patients in the secukinumab and placebo groups	Secukinumab 300 mg (n=100)	Secukinumab 150 mg (n=100)	Secukinumab 75 mg (n=90)	Placebo (n=98)																																																																																																																																																																							
Age (years)	46.9 (12.6)	46.5 (11.7)	48.6 (11.4)	49.9 (12.5)																																																																																																																																																																							
Women	49 (49%)	45 (45%)	52 (53%)	59 (60%)																																																																																																																																																																							
Ethnic origin																																																																																																																																																																											
White	96 (96%)	90 (90%)	90 (91%)	94 (96%)																																																																																																																																																																							
Black	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																																																																																																																																							
Asian	2 (2%)	6 (6%)	5 (5%)	1 (1%)																																																																																																																																																																							
Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)																																																																																																																																																																							
Other	1 (1%)	4 (4%)	3 (3%)	3 (3%)																																																																																																																																																																							
Weight (kg)	85.4 (18.4)	91.2 (19.8)	85.6 (20.6)	86.2 (19.8)																																																																																																																																																																							
Number of previous anti-TNF treatments for psoriatic arthritis																																																																																																																																																																											
0	67 (67%)	63 (63%)	65 (66%)	63 (64%)																																																																																																																																																																							
1	16 (16%)	26 (26%)	21 (21%)	16 (16%)																																																																																																																																																																							
2 or 3	17 (17%)	11 (11%)	13 (13%)	19 (19%)																																																																																																																																																																							
Methotrexate use at randomisation	44 (44%)	44 (44%)	47 (47%)	50 (51%)																																																																																																																																																																							
Systemic glucocorticoid use at randomisation	18 (18%)	23 (23%)	19 (19%)	21 (21%)																																																																																																																																																																							
Patients with specific disease characteristics																																																																																																																																																																											
Psoriasis body surface area \geq 3%	41 (41%)	58 (58%)	50 (51%)	43 (44%)																																																																																																																																																																							
PASI \leq 10*	21 (51%)	25 (43%)	28 (56%)	23 (53%)																																																																																																																																																																							
PASI score $>$ 10*	20 (49%)	33 (57%)	22 (44%)	20 (47%)																																																																																																																																																																							
Dactylitis	46 (46%)	32 (32%)	33 (33%)	27 (28%)																																																																																																																																																																							
Dactylitis count	3.6 (3.5)	4.5 (5.1)	3.0 (3.6)	2.7 (2.2)																																																																																																																																																																							
Enthesitis	56 (56%)	64 (64%)	68 (69%)	65 (66%)																																																																																																																																																																							
Enthesitis count	2.8 (1.7)	3.2 (1.6)	3.2 (1.7)	3.1 (1.7)																																																																																																																																																																							
Baseline disease and quality-of-life scores																																																																																																																																																																											
Tender joint count (78 joints)	20.2 (13.3)	24.1 (19.4)	22.2 (16.3)	23.4 (19.0)																																																																																																																																																																							
Swollen joint count (76 joints)	11.2 (7.8)	11.9 (10.1)	10.8 (9.2)	12.1 (10.7)																																																																																																																																																																							
DAS28-CRP	4.8 (1.0)	4.9 (1.1)	4.7 (1.0)	4.7 (1.0)																																																																																																																																																																							
PASI*	11.9 (8.4)	16.2 (14.3)	12.1 (10.2)	11.6 (8.3)																																																																																																																																																																							
Physician's global assessment (VAS)	55.0 (14.7)	56.7 (16.6)	59.0 (17.9)	55.0 (16.0)																																																																																																																																																																							
HAQ-DI	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)																																																																																																																																																																							
Pain (VAS)	57.7 (19.0)	58.9 (19.8)	56.7 (21.1)	55.4 (22.1)																																																																																																																																																																							
Patient's global assessment (VAS)	60.7 (18.9)	62.0 (19.5)	59.0 (19.1)	57.6 (19.8)																																																																																																																																																																							
SF36-PCS	36.9 (8.0)	36.2 (8.1)	36.2 (8.1)	37.4 (8.8)																																																																																																																																																																							

Data are number (%) or mean (SD). TNF=tumour necrosis factor. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. DAS28-CRP=28-joint Disease Activity Score using C-Reactive Protein. VAS=Visual Analogue Scale. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index. SF36-PCS=36-item Short Form Health Survey. *Assessed in patients with psoriasis on at least 3% of their body surface area.

The baseline characteristics from FUTURE 2 (Kavanaugh) is summarized in Table 1

Table 1. Demographic and baseline characteristics.				
Characteristic	TNFi-naive		TNFi-exposed	
	secukinumab, n = 195	Placebo, n = 63	Pooled secukinumab, n = 126	Placebo, n = 35
Age, yrs, mean (SD)	47.1 (11.7)	49.1 (12.3)	47.7 (12.3)	51.3 (13.0)
Female, % (n)	49.2 (96)	63.5 (40)	48.1 (50)	54.3 (19)
Weight, kg, mean (SD)	85.8 (19.1)	82.7 (19.8)	90.4 (20.6)	92.5 (18.4)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	29.7 (5.9)	29.3 (6.3)	31.3 (6.7)	31.6 (5.2)
White, % (n)	93.8 (183)	93.7 (59)	89.4 (93)	100.0 (35)
MTX use at randomization, % (n)	49.2 (96)	63.5 (40)	40.4 (42)	34.3 (12)
Systemic glucocorticoids use at randomization, % (n)	21.0 (41)	22.2 (14)	21.2 (22)	22.9 (8)
Disease history				
DAS28-CRP, mean (SD)	4.7 (1.0)	4.6 (1.0)	5.0 (1.1)	4.9 (1.1)
TJC (78 joints), mean (SD)	20.3 (14.7)	21.9 (18.1)	25.6 (19.1)	26.1 (20.4)
SJC (76 joints), mean (SD)	10.8 (8.6)	10.6 (8.3)	12.4 (9.7)	14.7 (13.7)
HAQ-DI, mean (SD)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.3 (0.6)	1.1 (0.7)
Enthesitis, % (n)	61.0 (119)	66.7 (42)	66.3 (69)	65.7 (23)
Dactylitis, % (n)	40.0 (78)	27.0 (17)	31.7 (33)	28.6 (10)
Psoriasis ≥ 3% of BSA, % (n)	50.8 (99)	49.2 (31)	48.1 (50)	34.3 (12)

BSA: body surface area; BMI: body mass index; DAS28-CRP: 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire–Disability Index; MTX: methotrexate; SJC: swollen joint count; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor; TJC: tender joint count.

Primary and secondary endpoints

Primary Outcome Measures:

To demonstrate that the efficacy of PFS secukinumab at Week 24 is superior to placebo in subjects with active PsA based on the proportion of subjects achieving an ACR20 response.

Secondary Outcome Measures:

To demonstrate that The efficacy of secukinumab at Week 24 is superior to placebo based on the proportion of subjects achieving a PASI75 and PASI90 response in the subgroup of subjects who have ≥3% skin involvement with psoriasis

To demonstrate that the improvement from baseline on secukinumab is superior to placebo for the DAS28-CRP at Week 24

To demonstrate that the improvement from baseline on secukinumab is superior to placebo for the SF36-PCS at Week 24

To demonstrate that the improvement from baseline on secukinumab is superior to placebo for the HAQ-DI at Week 24

To demonstrate that the efficacy of PFS secukinumab at Week 24 is superior to placebo in subjects with active PsA based on the proportion of subjects achieving an ACR50 response

To demonstrate that the efficacy of secukinumab pooled regimen at Week 24 is superior to placebo based on the proportion of subjects with dactylitis in the subset of subjects who have dactylitis at baseline.

	To demonstrate that the efficacy of secukinumab pooled regimen at Week 24 is superior to placebo based on the proportion of subjects with enthesitis in the subset of subjects who have enthesitis at baseline.
Method of analysis	To detect a treatment difference of ACR20 response at week 24, Fisher's exact test was used. The primary and secondary and relevant prespecified exploratory endpoints were analysed according to the prespecified analysis plan with SAS software (version 9.3)
Subgroup analyses	Subgroup analysis for TNF-inhibitor-naïve versus TNF-inhibitor-exposed

Table A2s3 Main study characteristics FUTURE 3

Trial name	Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3)
NCT number	NCT01989468
Objective	The purpose of this study is to provide 24 - 52 week efficacy, safety and tolerability data, as well as up to 3-year efficacy, safety and tolerability data in subjects with active Psoriatic Arthritis despite current or previous nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy and/or previous anti-tumor necrosis factor alpha (TNF α) therapy.
Publications – title, author, journal, year	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Peter Nash, Philip J. Mease, Iain B. McInnes, Proton Rahman, Christopher T. Ritchlin, Ricardo Blanco, Eva Dokoupilova, Mats Andersson, Radhika Kajekar, Shephard Mpofu, Luminita Pricop and on behalf of the FUTURE 3 study group. Arthritis Research & Therapy (2018) 20:47
Study type and design	FUTURE 3 is an ongoing, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallelgroup, 3-year study assessing the use of s.c. secukinumab self-administration with an autoinjector in patients with active PsA. The study is being conducted at 74 centers. Following a 10-week screening period, eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology (IRT) to one of two secukinumab dose groups (secukinumab 300 mg or 150 mg) or placebo.
Follow-up time	Follow-up at week 24 - 52 weeks. Total duration 3 years.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosis of Psoriatic Arthritis (PsA) classified by CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria. - Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies negative. - Diagnosis of active plaque psoriasis or nail changes consistent with psoriasis. - Inadequate control of symptoms with NSAID. <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Chest X-ray or chest magnetic resonance imaging (MRI) with evidence of ongoing infectious or malignant process. - Subjects taking high potency opioid analgesics. - Previous exposure to secukinumab or other biologic drug directly targeting interleukin-17 (IL-17) or IL-17 receptor. - Ongoing use of prohibited psoriasis treatments / medications. - Subjects who have ever received biologic immunomodulating agents except for those targeting TNFα. - Previous treatment with any cell-depleting therapies.
Intervention	Patients with active PsA randomised to each of three treatment arms in a 1:1:1 ratio. Patients (N = 414) with active PsA were randomized 1:1:1 to subcutaneous (s.c.) secukinumab 300 mg, 150 mg, or placebo at baseline, weeks 1, 2, 3, and 4, and every 4 weeks thereafter. Per clinical response, placebo-treated patients were re-randomized to s.c. secukinumab 300 or 150 mg at week 16 (nonresponders) or week 24 (responders) and stratified at randomization by prior anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy (anti-TNF-naive, 68. 1%; intolerant/inadequate response (anti-TNF-IR), 31.9%).
Baseline characteristics	The baseline characteristics from the FUTURE 3 is summarized in Table 1

Table 1 Demographic and baseline characteristics of patients			
Characteristic	Secukinumab 300 mg (N = 139)	Secukinumab 150 mg (N = 138)	Placebo (N = 137)
Age (years), mean (SD)	49.3 (12.9) x	50.1 (11.7)	50.1 (12.6)
Male, n (%)	67 (48.2)	61 (44.2)	59 (43.1)
Race, n (%)			
White	130 (93.5)	129 (93.5)	133 (97.1)
American Indian or Alaska Native	0	2 (1.4)	0
Asian	3 (2.2)	2 (1.4)	4 (2.9)
Other	6 (4.3)	5 (3.6)	0
Weight (kg), mean (SD)	87.1 (19.4)	87.1 (20.0)	82.6 (18.5)
Number of previous anti-TNF treatments for PsA, n (%)			
0	95 (68.3)	94 (68.1)	93 (67.9)
1	19 (13.7)	22 (15.9)	20 (14.6)
≥ 2	25 (18.0)	22 (15.9)	24 (17.5)
Time since diagnosis of PsA (years), mean (SD)	8.3 (9.2)	7.7 (8.5) 6.6 (6.9)	6.6 (6.9)
MTX use at randomization, n (%)	70 (50.4)	59 (42.8)	68 (49.6)
Systemic glucocorticoid use at randomization, n (%)	23 (16.5)	24 (17.4)	32 (23.4)
Anti-TNF-naïve, n (%)	95 (68.3)	94 (68.1)	93 (67.9)
Patients with specific disease characteristics, n (%)			
Psoriasis ≥ 3% of BSA	62 (44.6)	68 (49.3)	59 (43.1)
Presence of dactylitis	46 (33.1)	36 (26.1)	36 (26.3)
Presence of enthesitis	88 (63.3)	95 (68.8)	98 (71.5)
Disease and quality-of-life scores, mean (SD)			
TJC (78 joints)	19.7 (14.8)	23.3 (18.1)	21.9 (16.2)
SJC (76 joints)	8.9 (6.4)	11.2 (9.2)	10.3 (8.6)
DAS28-CRP	4.5 (1.0)	4.6 (1.1)	4.7 (1.1)
PASi ^a	10.1 (8.6)	8.8 (6.4)	10.4 (9.0)
Physician's global assessment (VAS)	51.8 (19.7)	55.2 (16.7)	54.8 (18.1)
HAQ-DI	1.1 (0.7)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)
PsA pain (VAS)	54.8 (23.8)	54.4 (21.4)	53.3 (23.8)
Patient's global assessment (VAS)	59.9 (20.8)	59.8 (22.1)	60.6 (20.9)
SF-36 PCS	39.2 (8.4)	37.9 (7.6)	37.4 (8.5)

BSA body surface area, DAS28-CRP 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire—Disability Index, MTX methotrexate,
N number of randomized patients, PASI Psoriasis Area and Severity Index, PsA psoriatic arthritis, SD standard deviation, SF-36 PCS Short Form-36 Physical Component Summary, SJC swollen joint count, TJC tender joint count, TNF tumor necrosis factor, VAS visual analog scale
^aAssessed in patients with psoriasis on at least 3% of their BSA

Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints : ACR20 response in subjects treated with secukinumab versus placebo at week 24</p> <p>Secondary endpoints: ACR50 response in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks DAS28-CRP (utilizing hsCRP) relative to baseline, assessed in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks PASI75 and PASI90 response in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks Physical function component of the short-form health survey (SF-36-PCS), relative to baseline, in subjects treated with secukinumab versus placebo at week 24 HAQ-DI score, relative to baseline, in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks Presence of Dactylitis, in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks Presence of Enthesitis, in subjects treated with secukinumab versus placebo at 24 weeks Overall safety and tolerability. Safety analyses will include summaries of adverse events, laboratory measurements, ECGs and vital signs. Time Frame: 3 years</p>
Method of analysis	Treatment difference for the primary endpoint of ACR20 response at week 24 was based on Fisher's exact test. Between-group differences in continuous variables were evaluated with the use of a mixed-model repeated measures (MMRM) approach.
Subgroup analyses	Subgroup analyses were carried out on the basis of previous anti-TNF therapy or concomitant MTX treatment.

Table A2s4 Main study characteristics FUTURE 5

Trial name	Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (FUTURE5)
NCT number	NCT02404350
Objective	To evaluate the effect of subcutaneous (s.c.) secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, on clinical signs and symptoms and radiographic progression in patients with psoriatic arthritis (PsA).
Publications – title, author, journal, year	Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study Philip Mease, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Shephard Mpofu, Proton Rahman, Hasan Tahir, Atul Singhal, Elke Boettcher, Sandra Navarra, Karin Meiser, Aimee Readie, Luminita Pricop, Ken Abrams. Ann Rheum Dis 2018;77:890–897.
Study type and design	Adults (n=996) with active PsA were randomised 2:2:2:3 <ul style="list-style-type: none"> - Group 1 - secukinumab 150 mg s.c. without loading regimen - Group 2 - secukinumab 150 mg s.c. with loading dose regimen - Group 3 - secukinumab 300 mg s.c. with loading dose regimen - Group 4 - Placebo s.c. NOTE: Group 4 is split into 2 treatment arms. At randomization, subjects will be stratified on the basis of previous anti-TNF therapy as TNF α inhibitor naïve (TNF-naïve) or TNF α inhibitor inadequate responders (TNF-IR).
Follow-up time	Week 16 and for SAE up to week 24. Total follow up 2 years.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Diagnosis of PsA classified by CASPAR criteria and with symptoms for at least 6 months with moderate to severe PsA who must have at BSL ≥ 3 tender joints out of 78 and ≥ 3 swollen joints out of 76 (dactylitis of a digit counts as one joint each).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies negative at screening. - Diagnosis of active plaque psoriasis or nail changes consistent with psoriasis or a documented history of plaque psoriasis. - Subjects with PsA should have taken NSAIDs for at least 4 weeks prior to randomization with inadequate control of symptoms or at least one dose if stopped due to intolerance to NSAIDs. - Subjects who are regularly taking NSAIDs as part of their PsA therapy are required to be on a stable dose for at least 2 weeks before study randomization and should remain on a stable dose up to Week 24. - Subjects taking corticosteroids must be on a stable dose of ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent for at least 2 weeks before randomization and should remain on a stable dose up to Week 24. - Subjects taking MTX (≤ 25 mg/week) are allowed to continue their medication if the dose is stable for at least 4 weeks before randomization and should remain on a stable dose up to Week 52. - Subjects on MTX must be on folic acid supplementation at randomization. - Subjects who are on a DMARD other than MTX must discontinue the DMARD 4 weeks prior to randomization visit except for leflunomide, which has to be discontinued for 8 weeks prior to randomization unless a cholestyramine wash-out has been performed. - Subjects who have been on a TNFα inhibitor must have experienced an inadequate response to previous or current treatment with a TNFα inhibitor given at an approved dose for at least 3 months or have stopped treatment due to safety/tolerability problems after at least one administration of a TNFα inhibitor. - Subjects who have previously been treated with TNFα inhibitors (investigational or approved) will be allowed entry into study after appropriate wash-out period prior to randomization <p><u>Exclusion Criteria:</u> Chest X-ray or chest MRI with evidence of ongoing infectious or malignant process.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Subjects taking high potency opioid analgesics. - Previous exposure to secukinumab or other biologic drug directly targeting IL-17 or IL-17 receptor. - Ongoing use of prohibited psoriasis treatments / medications (e.g., topical corticosteroids, UV therapy) at randomization. - Any intramuscular or intravenous or intra-articular corticosteroid treatment within 4 weeks before randomization. - Subjects who have ever received biologic immunomodulating agents except for those targeting TNFα (investigational or approved). - Previous treatment with any cell-depleting therapies including but not limited to anti-CD20, investigational agents 																																																																																																																																																																																																
Intervention	Patients with active PsA were randomised 2:2:2:3 to s.c. secukinumab 300 mg or 150 mg with loading dose (LD), 150 mg without LD or placebo. All groups received secukinumab or placebo at baseline, weeks 1, 2 and 3 and then every 4 weeks from week 4.																																																																																																																																																																																																
Baseline characteristics	<p>The baseline characteristics from the FUTURE 5 is summarized in table 1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Secukinumab 300 mg with LD (n=222)</th> <th>Secukinumab 150 mg with LD (n=220)</th> <th>150 mg without LD (n=222)</th> <th>Placebo (n=332)</th> <th>Total (n=996)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Table 1 Demographics and baseline characteristics for the randomised set</td> </tr> <tr> <td>Age (years), mean (SD)</td> <td>48.9 (12.8)</td> <td>48.4 (12.9)</td> <td>48.8 (11.8)</td> <td>49.0 (12.1)</td> <td>48.8 (12.4)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>114 (51.4)</td> <td>109 (49.5)</td> <td>102 (45.9)</td> <td>171 (51.5)</td> <td>496 (49.8)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>81.9 (16.9)</td> <td>83.3 (19.6)</td> <td>84.1 (20.5)</td> <td>84.1 (19.6)</td> <td>83.4 (19.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Race, n (%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>184 (82.9)</td> <td>178 (80.9)</td> <td>180 (81.1)</td> <td>274 (82.5)</td> <td>816 (81.9)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>24 (10.8)</td> <td>29 (13.2)</td> <td>27 (12.2)</td> <td>33 (9.9)</td> <td>113 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>American Indian or Alaska Native</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>6 (2.7)</td> <td>2 (0.6)</td> <td>10 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>5 (1.5)</td> <td>6 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>2 (0.9)</td> <td>2 (0.6)</td> <td>4 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>12 (5.4)</td> <td>12 (5.5)</td> <td>7 (3.2)</td> <td>16 (4.8)</td> <td>7 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>Time since first diagnosis of psoriatic disease (years), mean (SD)</td> <td>6.7 (8.3)</td> <td>6.7 (7.1)</td> <td>6.2 (6.1)</td> <td>6.6 (7.6)</td> <td>6.6 (7.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Number of prior anti-TNF therapies, n (%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>154 (69.4)</td> <td>155 (70.5)</td> <td>158 (71.2)</td> <td>234 (70.5)</td> <td>701 (70.4)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>45 (20.3)</td> <td>43 (19.5)</td> <td>44 (19.8)</td> <td>65 (19.6)</td> <td>197 (19.8)</td> </tr> <tr> <td>≥ 2</td> <td>3 (1.0)</td> <td>22 (10.0)</td> <td>20 (9.0)</td> <td>33 (9.9)</td> <td>98 (9.8)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexate use at randomisation</td> <td>112 (50.5)</td> <td>108 (49.1)</td> <td>120 (54.1)</td> <td>159 (47.9)</td> <td>499 (50.1)</td> </tr> <tr> <td>Systemic glucocorticoid at randomisation, n (%)</td> <td>34 (15.3)</td> <td>44 (20.0)</td> <td>37 (16.7)</td> <td>53 (16.0)</td> <td>168 (16.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Patients with specific disease characteristics, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Psoriasis affecting $\geq 3\%$ of BSA</td> <td>110 (49.5)</td> <td>125 (56.8)</td> <td>117 (52.7)</td> <td>162 (48.8)</td> <td>514 (51.6)</td> </tr> <tr> <td>Presence of enthesitis</td> <td>140 (63.1)</td> <td>141 (64.1)</td> <td>129 (58.1)</td> <td>192 (57.8)</td> <td>602 (60.4)</td> </tr> <tr> <td>Presence of dactylitis</td> <td>82 (36.9)</td> <td>80 (36.4)</td> <td>103 (46.4)</td> <td>124 (37.3)</td> <td>389 (39.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Disease and quality of life scores, mean (SD)</td> </tr> <tr> <td>Tender joint count (78 joints)</td> <td>19.8 (15.1)</td> <td>21.2 (15.9)</td> <td>21.8 (16.0)</td> <td>21.2 (16.2)</td> <td>21.0 (15.8)</td> </tr> <tr> <td>Swollen joint count (76 joints)</td> <td>10.0 (8.0)</td> <td>12.1 (10.5)</td> <td>11.9 (10.3)</td> <td>11.7 (10.8)</td> <td>11.5 (10.1)</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP score</td> <td>4.5 (1.0)</td> <td>4.7 (1.0)</td> <td>4.6 (1.1)</td> <td>4.6 (1.1)</td> <td>4.6 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI score</td> <td>1.2 (0.6)</td> <td>1.3 (0.6)</td> <td>1.3 (0.7)</td> <td>1.3 (0.6)</td> <td>1.3 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>vdH-mTSS</td> <td>12.9 (23.7)</td> <td>13.6 (25.9)</td> <td>15.3 (37.5)</td> <td>15 (38.2)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PsA pain, VAS 0–100 mm</td> <td>52.8 (24.8)</td> <td>56.5 (22.8)</td> <td>54.5 (22.9)</td> <td>53.6 (24.5)</td> <td>54.3 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>Patients' global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm</td> <td>55.0 (22.8)</td> <td>53.9 (22.6)</td> <td>54.6 (23.5)</td> <td>52.5 (22.2)</td> <td>53.9 (22.7)</td> </tr> <tr> <td>Physician's global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm</td> <td>55.4 (18.3)</td> <td>57.7 (18.6)</td> <td>57.3 (19.2)</td> <td>54.3 (20.3)</td> <td>55.9 (19.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BSA, body surface area; DAS28-CRP, 28-joint Disease Activity Score using C reactive protein; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LD, loading dose; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumour necrosis factor; VAS, visual analogue scale; vdH-mTSS, van der Heijde-modified total Sharp score.</p>		Secukinumab 300 mg with LD (n=222)	Secukinumab 150 mg with LD (n=220)	150 mg without LD (n=222)	Placebo (n=332)	Total (n=996)	Table 1 Demographics and baseline characteristics for the randomised set						Age (years), mean (SD)	48.9 (12.8)	48.4 (12.9)	48.8 (11.8)	49.0 (12.1)	48.8 (12.4)	Female	114 (51.4)	109 (49.5)	102 (45.9)	171 (51.5)	496 (49.8)	Weight (kg)	81.9 (16.9)	83.3 (19.6)	84.1 (20.5)	84.1 (19.6)	83.4 (19.2)	Race, n (%)						White	184 (82.9)	178 (80.9)	180 (81.1)	274 (82.5)	816 (81.9)	Asian	24 (10.8)	29 (13.2)	27 (12.2)	33 (9.9)	113 (11.3)	American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.7)	2 (0.6)	10 (1.0)	Black or African American	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	6 (0.6)	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)	4 (0.4)	Other	12 (5.4)	12 (5.5)	7 (3.2)	16 (4.8)	7 (4.7)	Time since first diagnosis of psoriatic disease (years), mean (SD)	6.7 (8.3)	6.7 (7.1)	6.2 (6.1)	6.6 (7.6)	6.6 (7.3)	Number of prior anti-TNF therapies, n (%)						0	154 (69.4)	155 (70.5)	158 (71.2)	234 (70.5)	701 (70.4)	1	45 (20.3)	43 (19.5)	44 (19.8)	65 (19.6)	197 (19.8)	≥ 2	3 (1.0)	22 (10.0)	20 (9.0)	33 (9.9)	98 (9.8)	Methotrexate use at randomisation	112 (50.5)	108 (49.1)	120 (54.1)	159 (47.9)	499 (50.1)	Systemic glucocorticoid at randomisation, n (%)	34 (15.3)	44 (20.0)	37 (16.7)	53 (16.0)	168 (16.9)	Patients with specific disease characteristics, n (%)						Psoriasis affecting $\geq 3\%$ of BSA	110 (49.5)	125 (56.8)	117 (52.7)	162 (48.8)	514 (51.6)	Presence of enthesitis	140 (63.1)	141 (64.1)	129 (58.1)	192 (57.8)	602 (60.4)	Presence of dactylitis	82 (36.9)	80 (36.4)	103 (46.4)	124 (37.3)	389 (39.1)	Disease and quality of life scores, mean (SD)						Tender joint count (78 joints)	19.8 (15.1)	21.2 (15.9)	21.8 (16.0)	21.2 (16.2)	21.0 (15.8)	Swollen joint count (76 joints)	10.0 (8.0)	12.1 (10.5)	11.9 (10.3)	11.7 (10.8)	11.5 (10.1)	DAS28-CRP score	4.5 (1.0)	4.7 (1.0)	4.6 (1.1)	4.6 (1.1)	4.6 (1.1)	HAQ-DI score	1.2 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	vdH-mTSS	12.9 (23.7)	13.6 (25.9)	15.3 (37.5)	15 (38.2)	-	PsA pain, VAS 0–100 mm	52.8 (24.8)	56.5 (22.8)	54.5 (22.9)	53.6 (24.5)	54.3 (23.9)	Patients' global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm	55.0 (22.8)	53.9 (22.6)	54.6 (23.5)	52.5 (22.2)	53.9 (22.7)	Physician's global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm	55.4 (18.3)	57.7 (18.6)	57.3 (19.2)	54.3 (20.3)	55.9 (19.3)
	Secukinumab 300 mg with LD (n=222)	Secukinumab 150 mg with LD (n=220)	150 mg without LD (n=222)	Placebo (n=332)	Total (n=996)																																																																																																																																																																																												
Table 1 Demographics and baseline characteristics for the randomised set																																																																																																																																																																																																	
Age (years), mean (SD)	48.9 (12.8)	48.4 (12.9)	48.8 (11.8)	49.0 (12.1)	48.8 (12.4)																																																																																																																																																																																												
Female	114 (51.4)	109 (49.5)	102 (45.9)	171 (51.5)	496 (49.8)																																																																																																																																																																																												
Weight (kg)	81.9 (16.9)	83.3 (19.6)	84.1 (20.5)	84.1 (19.6)	83.4 (19.2)																																																																																																																																																																																												
Race, n (%)																																																																																																																																																																																																	
White	184 (82.9)	178 (80.9)	180 (81.1)	274 (82.5)	816 (81.9)																																																																																																																																																																																												
Asian	24 (10.8)	29 (13.2)	27 (12.2)	33 (9.9)	113 (11.3)																																																																																																																																																																																												
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.7)	2 (0.6)	10 (1.0)																																																																																																																																																																																												
Black or African American	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	6 (0.6)																																																																																																																																																																																												
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)	4 (0.4)																																																																																																																																																																																												
Other	12 (5.4)	12 (5.5)	7 (3.2)	16 (4.8)	7 (4.7)																																																																																																																																																																																												
Time since first diagnosis of psoriatic disease (years), mean (SD)	6.7 (8.3)	6.7 (7.1)	6.2 (6.1)	6.6 (7.6)	6.6 (7.3)																																																																																																																																																																																												
Number of prior anti-TNF therapies, n (%)																																																																																																																																																																																																	
0	154 (69.4)	155 (70.5)	158 (71.2)	234 (70.5)	701 (70.4)																																																																																																																																																																																												
1	45 (20.3)	43 (19.5)	44 (19.8)	65 (19.6)	197 (19.8)																																																																																																																																																																																												
≥ 2	3 (1.0)	22 (10.0)	20 (9.0)	33 (9.9)	98 (9.8)																																																																																																																																																																																												
Methotrexate use at randomisation	112 (50.5)	108 (49.1)	120 (54.1)	159 (47.9)	499 (50.1)																																																																																																																																																																																												
Systemic glucocorticoid at randomisation, n (%)	34 (15.3)	44 (20.0)	37 (16.7)	53 (16.0)	168 (16.9)																																																																																																																																																																																												
Patients with specific disease characteristics, n (%)																																																																																																																																																																																																	
Psoriasis affecting $\geq 3\%$ of BSA	110 (49.5)	125 (56.8)	117 (52.7)	162 (48.8)	514 (51.6)																																																																																																																																																																																												
Presence of enthesitis	140 (63.1)	141 (64.1)	129 (58.1)	192 (57.8)	602 (60.4)																																																																																																																																																																																												
Presence of dactylitis	82 (36.9)	80 (36.4)	103 (46.4)	124 (37.3)	389 (39.1)																																																																																																																																																																																												
Disease and quality of life scores, mean (SD)																																																																																																																																																																																																	
Tender joint count (78 joints)	19.8 (15.1)	21.2 (15.9)	21.8 (16.0)	21.2 (16.2)	21.0 (15.8)																																																																																																																																																																																												
Swollen joint count (76 joints)	10.0 (8.0)	12.1 (10.5)	11.9 (10.3)	11.7 (10.8)	11.5 (10.1)																																																																																																																																																																																												
DAS28-CRP score	4.5 (1.0)	4.7 (1.0)	4.6 (1.1)	4.6 (1.1)	4.6 (1.1)																																																																																																																																																																																												
HAQ-DI score	1.2 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)																																																																																																																																																																																												
vdH-mTSS	12.9 (23.7)	13.6 (25.9)	15.3 (37.5)	15 (38.2)	-																																																																																																																																																																																												
PsA pain, VAS 0–100 mm	52.8 (24.8)	56.5 (22.8)	54.5 (22.9)	53.6 (24.5)	54.3 (23.9)																																																																																																																																																																																												
Patients' global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm	55.0 (22.8)	53.9 (22.6)	54.6 (23.5)	52.5 (22.2)	53.9 (22.7)																																																																																																																																																																																												
Physician's global assessment of disease activity, VAS 0–100 mm	55.4 (18.3)	57.7 (18.6)	57.3 (19.2)	54.3 (20.3)	55.9 (19.3)																																																																																																																																																																																												
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint were patients who had an response on ACR20 at week 16</p> <p>Secondary Outcome Measures: Van der Heijde modified total Sharp score at Week 24. Change from baseline in van der Heijde modified total Sharp score at Week 24. PASI75 and PASI90 response at Week 16. ACR50 response at week 16 Change from baseline in HAQ-DI score at Week 16. Change from baseline in DAS28-CRP at Week 16. Presence of enthesitis at Week 16 and dactylitis at Week 16</p>																																																																																																																																																																																																
Method of analysis	<p>To detect a treatment difference in the primary endpoint (ACR20 at week 16) Fisher's exact test was used.</p> <p>To detect a treatment difference (vdH-mTSS) a Satterthwaite t-test was used in the studie.</p> <p>The differences in combination were evaluated with the use of a mixed-model repeated-measures (MMRM)</p>																																																																																																																																																																																																

Subgroup analyses	Anti-TNF-naïve and anti-TNF-insufficient-responders
-------------------	---

Results per study

Table A3a Results of study SPIRIT-P1 (PSA Patients ITT Population (NRI) Week 24 [IXE vs ADA]) - referring to the comparison of ixekizumab versus adalimumab among biologic-naive patients with active PsA

Trial name:		SPIRIT-P1								
NCT number:		001695239								
Outcome	Study arm	N	Result (%)	Estimated absolute difference in effect: Absolute Risk Difference vs ADA			Estimated relative difference in effect: Relative Risk vs ADA			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
ACR50	ADA	101	39 (38.6%)	1,6	(-11.7%, 14.9%) ^c	0.887 ^d	1,04	(0.74, 1.46)	0.817 ^b	b p-value is based on the normal approximation to the natural log of the relative risk. c Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). d p-value from a Fisher's exact test.
	IXE80Q4W	107	43 (40.2%)							
Discontinuation due to AE (including death)	ADA	101	2 (1.9)	-0,1	(-3.8%, 3.6%) ^b	>0.999 ^c	0,94	(0.14, 6.58)	0.954 ^a	a p-value is based on the normal approximation to the natural log of the relative risk b Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). c p-value from a Fisher's exact test.

	IXE80Q4W	107	2 (2.0)						Note: Percentages are based on the number of patients in the population. Note: Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).	
Discontinuation due to Lack of Efficacy	ADA	101	0	1,9	(-0.7%, 4.4%) ^b	0.498 ^c	NA	NA	NA	b Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). c p-value from a Fisher's exact test. Note: Percentages are based on the number of patients in the population. Note: Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).
	IXE80Q4W	107	2 (1.9%)							
HAQ-DI>=0.35	ADA	89	44 (49.4%)	-0,4	(-14.7%, 13.8%) ^c	>0.999 ^d	0,99	(0.74, 1.32)	0.952 ^b	b p-value is based on the normal approximation to the natural log of the relative risk. c Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). d p-value from a Fisher's exact test.
	IXE80Q4W	100	49 (49.0%)							
mTSS change from baseline ≤ 0	ADA	101	76 (75.2%)	-9,8	(-22.2%, 2.5%) ^c	0.132 ^d	0,87	(0.73, 1.04)	0.122 ^b	b p-value is based on the normal approximation to the natural log of the relative risk. c Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution). d p-value from a Fisher's exact test. Note: Because many patients had delayed x-ray assessment, all data at week 24, regardless of analysis period, are used in this analysis.
	IXE80Q4W	107	70 (65.4%)							

PASI75	ADA	101	43 (42.6%)	18,2	(4.8%, 31.5%) ^c	0.012 ^d	1,43	(1.09, 1.87)	0.011 ^b	<p>b p-value is based on the normal approximation to the natural log of the relative risk.</p> <p>c Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).</p> <p>d p-value from a Fisher's exact test.</p>
	IXE80Q4W	107	65 (60.7%)							
Serious Infections	Intervention	101	2 (2.0%)	-1	(-4.3%, 2.2%) ^b	0.613 ^c	0,47	(0.04, 5.13)	0.537 ^a	
	Comparator	107	1 (0.9%)							
Outcome	Study arm	N	Mean (Observed)	LS Mean SE	95% CI	P Value	Description of methods used for estimation			
SF36 Physical Component Summary score change from baseline to week 24	ADA	101	6.78 (0.90)	0.67 (1.21)	(-1.70, 3.04)	0,579	<p>LS Mean, LS Mean Difference, SE, CI, and p-value are from a repeated measures mixed model with treatment, region, baseline conventional DMARD experience, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors, and response value at baseline as a covariate. An appropriate covariance matrix is used to model the within-patient variance-covariance errors. The Kenward-Roger approximation is used to estimate the denominator degrees of freedom. Covariance matrix for change from baseline model: Unstructured.</p>			
	IXE80Q4W	107	7.45 (0.89)							

Table A3s1: Results of study SPIRIT-P2

Trial name: SPIRIT-P2										
NCT number: NCT02349295										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
ACR50 response at week 24	Ixekizumab Q4w	122	43 (35.2%)	30.2%	[20.8%;39.5%]	<0.0001	NR	NR	NR	The ACR50 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
	Placebo	118	6 (5.1%)							
Discontinuation due to AE	Ixekizumab Q4w	122	5 (4.1%)	-0.1%	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	118	5 (4.2%)							
Discontinuation due to lack of efficacy	Ixekizumab Q4w	122	2 (1.6%)	-6.0%	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	118	9 (7.6%)							
HAQ-DI improvement ≥ 0.22	Ixekizumab Q4w	122	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	118	NR							
mTSS change from baseline ≤ 0	Ixekizumab Q4w	--	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	--	NA							
PASI75 response rate at week 24	Ixekizumab Q4w	68	38 (55.9%)	41.0	[26.4%;55.5%]	<0.0001	NR	NR	NR	The PASI75 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI)
	Placebo	67	10 (14.9%)							

									method applied in case of missing values.	
SF-36 Physical Component Summary score change from baseline to week 24	Ixekizumab Q4w	122	8.9 ± 1.3	5.6	[3.2 ; 8.0]	<0.0001	NR	NR	NR	Least-square mean changes from baseline are coming from a MMRM analysis, with treatment, visit, geographical region, previous TNFi use, treatment-by-visit, geographical region-by-visit and previous TNFi use-by-visit interactions as factors and with baseline SF36 PCS and baseline SF36 PCS-by-visit interaction as covariate.
	Placebo	118	3.3 ± 1.4							
Serious infections	Ixekizumab Q4w	122	0 (0.0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	118	0 (0.0%)							

NA: not applicable; NR: not reported; ns: not statistically significant.

Table A3s2: Results of study FUTURE 2 – subgroup of TNFi-experienced patients

Trial name: FUTURE 2 – TNFi-experienced subgroup										
NCT number: NCT01752634										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
ACR50 response at week 24	Secukinumab 300mg	33	9 (27.3%)	18.7%	NR	<0.05	NR	NR	NR	The ACR50 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
	Placebo	35	3 (8.6%)							
Discontinuation due to AE	Secukinumab 300mg	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	35	NR							
Discontinuation due to lack of efficacy	Secukinumab 300mg	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	35	NR							
HAQ-DI improvement of ≥ 0.22	Secukinumab 300mg	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	35	NR							
mTSS change from baseline ≤0	Secukinumab 300mg	33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	35	NA							
PASI75 response rate at week 24	Secukinumab 300mg	11	7 (63.6%)	55.3	NR	<0.05	NR	NR	NR	The PASI75 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
	Placebo	12	1 (8.3%)							

SF-36 Physical Component Summary score change from baseline to week 24	Secukinumab 300mg	33	6.6 ± 1.2	NR	NR	ns	NR	NR	NR	A mixed model for repeated measurement was used, with treatment, time and prior biologic exposure as factors, and weight and baseline SF-36 PCS score as covariates.
	Placebo	35	2.7 ± 1.7							
Serious infections	Secukinumab 300mg	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	35	NR							

NA: not applicable; NR: not reported; ns: not statistically significant.

Table A3s3: Results of study FUTURE 3 – subgroup of TNFi-experienced patients

Trial name: FUTURE 3 – TNFi-experienced subgroup										
NCT number: NCT01989468										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
ACR50 response at week 24	Secukinumab 300mg	44	9 (20.5%)	18.2%	NR	< 0.05	NR	NR	NR	The ACR50 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
	Placebo	44	1 (2.3%)							
Discontinuation due to AE	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	44	NR							
Discontinuation due to lack of efficacy	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	44	NR							
HAQ-DI improvement of ≥ 0.22	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	44	NR							
mTSS change from baseline ≤ 0	Secukinumab 300mg	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	44	NA							
PASI75 response rate at week 24	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	44	NR							
SF-36 Physical Component Summary score	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

change from baseline to week 24	Placebo	44	NR						
Serious infections	Secukinumab 300mg	44	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	44	NR						

NA: not applicable; NR: not reported; ns: not statistically significant.

Table A3s4: Results of study FUTURE 5 – subgroup of TNFi-experienced patients

Trial name: FUTURE 5 – TNFi-experienced subgroup										
NCT number: NCT02404350										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
ACR50 response at week 24	Secukinumab 300mg	68	24 (35.3%)	26.1%	NR	< 0.05	NR	NR	NR	The ACR50 response rates are based on observed events, with Non-Response Imputation (NRI) method applied in case of missing values.
	Placebo	98	9 (9.2%)							
Discontinuation due to AE	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	98	NR							
Discontinuation due to lack of efficacy	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	98	NR							
HAQ-DI improvement of ≥ 0.22	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	98	NR							
mTSS change from baseline ≤ 0	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	98	NR							
PASI75 response rate at week 24	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	Placebo	98	NR							
SF-36 Physical Component Summary score	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

change from baseline to week 24	Placebo	98	NR						
Serious infections	Secukinumab 300mg	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	98	NR						

NA: not applicable; NR: not reported; NS: not statistically significant.

Results per PICO (clinical question)

Table A4s: Results referring to the comparison of ixekizumab versus secukinumab among biologic-experienced patients with active PsA

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
ACR50 response at week 24	SPIRIT-P2 FUTURE2, FUTURE3, FUTURE5	19.7%	[-11.0%; 100.0%]	n.s.	Risk ratio = 1.68	[0.62; 4.58]	0.84	Meta-analysis of secukinumab data (Mantel-Haenszel method). Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence.
PASI75 response at week 24	SPIRIT-P2 FUTURE2	-32.4%	[-59.8%; 100.0%]	n.s.	Risk ratio = 0.49	[0.06; 3.70]	0.24	Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence.
SF-36 PCS change from baseline to week 24	SPIRIT-P2 FUTURE2	1.70	[-12.0 ; 15.4]	0.54	--	--	--	Application of Bucher's indirect comparison to generate comparative evidence.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab til behandling af psoriasisartrit

Handelsnavn	Taltz
Generisk navn	Ixekizumab
Firma	Eli Lilly
ATC kode	L04AC
Virkningsmekanisme	Immunhæmmende middel. Rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 17A.
Administration/dosis	Gives subkutan, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.
EMA Indikation	Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD)
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	25. april 2018 25. april 2018 18351 1.0
Fagudvalget og sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen findes i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ixekizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	6
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	7
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	8
3.5	Valg af effektmål.....	8
3.5.1	Kritiske effektmål.....	10
3.5.2	Vigtige effektmål	10
3.5.3	Mindre vigtige effektmål	11
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	14
6	Andre overvejelser	15
7	Referencer	16
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17

Forkortelser

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ARR	Absolut Risiko Reduktion
CI	<i>Confidence Interval</i> eller Konfidensinterval
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DRS	Dansk Reumatologisk Selskab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>EMAs Public Assessment Report</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
GRADE	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR	Hazard Ratio
mTSS	<i>modified Total Sharp Score</i>
MTX	Methotrexat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PsA	Psoriasisartrit
RR	Relativ Risiko
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ixekizumab som standardbehandling til psoriasisartrit (PsA). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ixekizumab modtaget den 27. februar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ixekizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ixekizumab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1]. Patogenesen er en T-celle medieret inflammation af leddenes synovialmembraner, som også kan være rettet mod rygsøjlen og senernes vedhæftning til knoglerne. Sygdommen betragtes som multifaktoriel og er betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [2].

PsA kan således både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstra-artikulære symptomer som inflammation i senetilhæftninger (entesit), hævede fingre eller tæer (daktylit) og negledystrofi [3]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem PsA, reumatoid artrit og spondylartrit af anden art.

I den nationale behandlingsvejledning for PsA fra Dansk Reumatologisk Selskab beskrives, at der mangler validerede kliniske diagnosekriterier for PsA, men at der er udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte. Diagnosen stilles på baggrund af objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud, sammen med serologi og biokemi [3].

Prævalensen er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier, men den estimeres at være på 0,1 %. Det skønnes, at op til ca. 15 % af patienter med psoriasis udvikler PsA [3]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år og prævalensen er ens for mænd og kvinder.

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med artrit er dels smertelindrende, dels sygdomsmodificerende. Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* eller DMARDs) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (under 5 led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat (MTX) ofte er førstevalg i dansk klinisk praksis [3]. Flere andre konventionelle DMARDs kan anvendes alene eller i kombinationen, men generelt er der manglende evidens for behandlingseffekt [3].

Ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, evt. i kombination med lokal steroidbehandling i afficerede led [1], kan biologisk behandling indledes. Kriterierne for at indlede biologisk behandling omfatter sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [3].

På nuværende tidspunkt benyttes TNF-alfa hæmmerne infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Desuden benyttes ustekinumab, som er et monoklonalt antistof mod interleukin 12 og interleukin 23, samt secukinumab, der er et monoklonalt antistof mod interleukin 17A.

De nuværende lægemiddelrekommandationer har separate behandlingskaskader for patienter med nuværende og tidligere uveitis eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

2.2 Ixekizumab

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 17A. Interleukin 17A er et pro-inflammatorisk cytokin produceret af T-hjælper celler, som tiltrækker immunforsvarets celler. Interleukin 17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og interleukin 1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, deriblandt psoriasis.

Ixekizumab blev i 2016 godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis og blev i 2017 godkendt til PsA [4].

Den anbefalede dosering er en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 4. uge for patienter med PsA. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis anbefales en startdosis på 160 mg, og derefter 80 mg hver 2. uge op til uge 12, hvorefter en dosis på 80 mg gives hver 4. uge.

Ixekizumab gives som subkutan injektion, og patienter kan oplæres i at selvadministrere behandlingen, hvis det skønnes forsvarligt af behandlende læge. Hver injektionssprøjte indeholder 80 mg.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Følgende opdeling af patientpopulationer og komparatorer benyttes i denne vurdering:

	Bionaive (patienter der ikke har modtaget biologisk behandling tidligere)	Bioerfarne (patienter der tidligere har modtaget biologisk behandling)
Patienter med PsA	Klinisk spørgsmål 1 Komparator er adalimumab	Klinisk spørgsmål 2 Komparator er secukinumab
Patienter med PsA og moderat til svær plaque-psoriasis	Klinisk spørgsmål 3 Komparator er adalimumab	Klinisk spørgsmål 4 Komparator er secukinumab

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Population

Patienter med PsA **uden** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg.

Komparator

Adalimumab i den anbefalede dosis (subkutan injektion á 40 mg hver 14. dag).

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [5], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab og secukinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Population

Patienter med PsA **uden** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som tidligere har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg.

Komparator

Secukinumab i den anbefalede dosis til bioerfarne patienter (subkutan injektion á 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt) er valgt som komparator, da dette lægemiddel har tilsvarende virkningsmekanisme som ixekizumab (IL-17A-hæmmer) og er anbefalet i 2. linje efter bl.a. en række TNF-hæmmere.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Population

Patienter med PsA **med** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab med startdosis på 160 mg. Derefter 80 mg hver 2. uge til uge 12 og dernæst 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab i den anbefalede dosis (subkutan injektion á 40 mg hver 14. dag).

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [5], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab og secukinumab, der begge anbefales som 1. linjebehandlinger [1].

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Population

Patienter med PsA **med** moderat til svær psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som tidligere har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab med startdosis på 160 mg. Derefter 80 mg hver 2. uge til uge 12 og dernæst 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Secukinumab i den anbefalede dosis til bioerfarne patienter (subkutan injektion á 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt) er valgt som komparator, da dette lægemiddel har tilsvarende virkningsmekanisme som ixekizumab (IL-17A-hæmmer), er anbefalet som 1. linje 2. valg efter infliximab (TNF-hæmmer) [1].

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Fagudvalget har i sit valg af effektmål tilstræbt konsistens med de relevante effektmål, måleenheder og mindste klinisk relevante forskelle for vurderinger af lægemidler til reumatoid artrit (jf. protokollen for sarilumab til reumatoid artrit). Dette er suppleret med et effektmål for hudaffektion, hvor PASI75 er valgt. Her er valgt samme mindste klinisk relevante forskel som for vurdering af lægemidler til psoriasis (jf. protokoller for guselkumab og brodalumab til psoriasis)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
American College of Rheumatology respons (ACR50)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel Patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
Modified Total Sharp Score (mTSS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.
Psoriatic Area and Severity Index (PASI75) Dette effektmål indgår kun i vurderingen af klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor patienterne har PsA og moderat til svær plaque psoriasis	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
SF-36	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring	Forskel på 0.5 SD mellem grupperne
Alvorlige infektioner	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.

Table 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). Der ønskes data med opfølgningstid på 12 måneder. Såfremt disse ikke eksisterer, vil data med kortere opfølgningstid blive taget i betragtning.

Den samlede kliniske merværdi af ixekizumab baseres på en tidshorisont på 12 måneder.

3.5.1 Kritiske effektmål

American College of Rheumatology respons (ACR50)

Det primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål, og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons. En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (ixekizumab vs. komparator) på 15 procentpoint.

3.5.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål for den samlede tyngde af bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel defineres som en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.

Behandlingsopgør grundet manglende effekt

Fagudvalget mener, dette er et vigtigt effektmål, da forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger skal afdækkes. 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 en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne er klinisk relevant.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Dette er inkluderet som et mål for patienternes invaliditet/funktionstab. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [6]. HAQ-DI er valgt grundet stor relevans for gigtpatienter, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positiv respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI-score fra baseline [7].

SF-36

Fagudvalget vurderer, at kun få sygdomsspecifikke livskvalitetsmål er valideret for populationen af patienter med PsA. Derfor ønsker fagudvalget livskvalitet rapporteret på det generiske instrument SF-36. Såfremt der ikke findes data fra SF-36, kan andre instrumenter anvendes, eksempelvis global VAS. I så fald bedes ansøger redegøre for valg og validitet af instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD) [8], og fagudvalget har derfor angivet en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevant forskel.

Modified Total Sharp Score (mTTS)

Fagudvalget ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Fagudvalget ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS) som er udviklet til scoring af patienter med PsA [9]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som andel af patienter uden progression, hvor 10 procentpoint betragtes som en relevant forskel mellem grupperne.

Psoriatic Area and Severity Index PASI75

Fagudvalget ønsker at benytte et effektmål for hudaffektion på de populationer, hvor dette er relevant (klinisk spørgsmål 3 og 4). Her har fagudvalget valgt Psoriasis Area and Severity Index (PASI), som kombinerer det areal af huden, som er ramt, med alvorligheden heraf på en score fra 0 til 72, hvor 72 udtrykker maksimal sygdom. PASI75 afspejler det antal patienter, som opnår en 75 % reduktion i PASI score. Fagudvalget betragter en forskel på 15 procentpoint mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

Alvorlige infektioner

Fagudvalget finder, det er vigtigt for patienterne at undgå infektioner, hvorfor alvorlige infektioner indgår som et selvstændigt effektmål. Den mindste klinisk relevant forskel defineres som 5 procentpoint mellem grupperne.

3.5.3 Mindre vigtige effektmål

Fagudvalget har ikke defineret mindre vigtige effektmål

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Søgningen skal indeholde, men ikke være begrænset til, søgetermerne i tabellerne nedenfor.

<p>[Ixezumab, Taltz]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND (der forventes at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes AND)</p>		
<p>[adalimumab, Humira]</p> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer</i></p>		

Tabel 2: Litteratursøgningsstrategi for klinisk spørgsmål 1 og 3 (bionave populationer)

<p>[Ixekizumab, Taltz]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR (der forventes IKKE at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes OR)</p>		
<p>[Secukinumab, Cosentyx]</p> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer</i></p>		

Tabel 3: Litteratursøgningsstrategi for klinisk spørgsmål 2 og 4 (bioerfarne populationer)

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (eksempelvis SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke-alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Ansøger bedes i den endelige ansøgning redegøre for figuren over forløbet af ACR20, 50 og 70 under behandling med ixekizumab mellem 12 og 24 uger (i den foreløbige ansøgning). Fagudvalget ønsker en redegørelse for dykket i effekt indenfor dette tidsrum.

7 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, SKov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
4. Eli Lilly. Foreløbig ansøgning for Ixekizumab til psoriasisartrit. 2018;
5. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2017.
6. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):536–42.
7. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1337–42.
8. 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.* 2003;41(5):582–92.
9. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:55–9.

8 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp <i>Overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson <i>Konstitueret overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Annette Schlemmer <i>Overlæge, MLP, lektor</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
To patienter/patientrepræsentanter	Gigtforeningen

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jane Skov, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker