

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende upadacitinib til behandling af ankyloserende spondylitis

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. upadacitinib, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. upadacitinib
3. Høringssvar fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering af upadacitinib til rygsøjlegigt - ankyloserende spondylitis, vers. 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. upadacitinib til rygsøjlegigt-vers. 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Upadacitinib

Rygsøjlegigt



Om Medicinrådet

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

Dokumentets formål

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. december 2022
------------------	-------------------

Dokumentnummer	153210
----------------	--------

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

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 15. december 2022



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Konklusion.....	4
3.	Introduktion	4
3.1	Patientpopulation	4
3.1.1	Komparator	5
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	5
4.1	Antagelser og forudsætninger for modellen	5
4.1.1	Modelbeskrivelse	7
4.1.2	Analyseperspektiv	7
4.2	Omkostninger	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	7
4.2.2	Hospitalsomkostninger	8
4.2.3	Patientomkostninger	9
4.3	Følsomhedsanalyser	10
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	10
5.	Resultater	11
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	11
6.	Budgetkonsekvenser	12
7.	Diskussion.....	12
8.	Referencer	13
9.	Versionslog	15
10.	Bilag.....	16
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	16



1. Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
AS:	Ankyloserende spondylitis
AxSpA:	Aksial spondylartrit
DANBIO:	Dansk Reumatologisk Database
DKK:	Danske kroner
DRG:	Diagnose Relaterede Grupper
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC:	<i>Summary of Product Characteristics</i>



2. Konklusion

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for upadacitinib ca. [REDACTED] DKK pr. patient for 18 måneders behandling sammenlignet med adalimumab, hvoraf stort set hele forskellen skyldes forskellen i lægemiddelomkostninger. Dette er forventeligt, idet adalimumab er et biosimilært lægemiddel.

Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 34.000 DKK pr. patient over samme tidsperiode.

De inkrementelle omkostninger er primært baseret på forskellen i lægemiddelomkostninger, og da denne forskel ikke er behæftet med betydelig usikkerhed, er der ikke udført følsomhedsanalyser. Den anvendte tidshorisont er behæftet med usikkerhed, forlængelse af denne forventes dog blot at resultere i en proportionel stigning af de inkrementelle omkostninger.

Medicinrådet inkluderer ikke en budgetkonsekvensanalyse, da upadacitinib og de relevante komparatorer indgår i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel upadacitinib vil opnå over de næste fem år.

3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som mulig standardbehandling på danske hospitaler til behandling af rygsøjlegigt.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AbbVie. Medicinrådet modtog ansøgningen den 16. august 2022.

3.1 Patientpopulation

Rygsøjlegigt eller aksial spondylartrit (axSpA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, som primært viser sig ved smerter og stivhed i rygsøjlen og leddene mellem korsbenet og bækkenleddene (sacroiliacaleddene), særligt om morgenen eller om natten. Smerterne er tilbagevendende og mindskes ved bevægelse. Sygdommen er især karakteriseret ved inflammation, hvor sener, ledbånd og ledkapsler hæfter på knoglerne [1,2]. De strukturelle skader, som sygdommen medfører, er progressive og irreversible og medfører tiltagende bevægelsesindskrænkning i rygsøjlen med øget risiko for fraktur i rygsøjlen og senere udvikling af osteoporose [3]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd og hos yngre (< 45 år) [4]. Sygdommen er kendetegnet ved varierende grad af inflammation påvist radiologisk eller ved MR-scanning [5].



Rygsøjleligt opdeles i to grupper: ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA). Denne sundhedsøkonomiske analyse omhandler kun AS. Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen AS ifølge de modificerede New York-kriterier for AS [6].

Forekomsten af AS er ca. 0,5 % i Danmark [7]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i september 2020 og 2021 registreret hhv. 2.309 patienter og 2.631 patienter i biologisk behandling [9]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne med rygsøjleligt har AS.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af upadacitinib på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

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

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsminimeringsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsminimeringsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for upadacitinib sammenlignet med adalimumab. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen

Ansøger har udarbejdet en analyse med henblik på at vise, at upadacitinib er klinisk ligeværdig med adalimumab. Sammenligningen med adalimumab er baseret på data fra ét klinisk studie for upadacitinib (SELECT-AXIS 1), fire kliniske studier for adalimumab (ATLAS, M03-606, DANISH og Huang et al. 2014) og ét klinisk studie for ixekizumab (COAST-V), hvor adalimumab indgår som komparator (Tabel 4-1). Kun data for adalimumab anvendes fra dette studie. Desuden indgår Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) EPAR og produktresuméerne for upadacitinib [10,11] og adalimumab [12,13].



Tabel 4-1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Van der Heijde et al. 2019 [14] Deodhar et al. 2022 [15]	SELECT-AXIS 1	NCT03178487	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Upadacitinib vs. placebo
Van der Heijde et al. 2006 [16]	ATLAS	NCT00085644	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Adalimumab vs. placebo
Van der Heijde et al. 2018 [17]	COAST-V	NCT02696785	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Ixekizumab vs. adalimumab eller placebo
Lambert et al. 2007 [18]	M03-606	NCT00195819	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Adalimumab vs. placebo
Pedersen et al. 2016 [19]	DANISH	NCT00477893	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Adalimumab vs. placebo
Huang et al. 2014 [20]	-	NCT01114880	Biologisk behandlingsnaive patienter med AS og fortsat sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling	Adalimumab vs. placebo

Da der ikke findes direkte sammenlignende studier mellem upadacitinib og adalimumab til patienter med AS, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af studierne præsenteret i Tabel 1. Ansøger har foretaget en random-effects metaanalyse



af hver behandling vs. den fælles komparator, placebo. Yderligere information om studierne kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med upadacitinib. Denne modeltype er valgt, da ansøger argumenterer for, at upadacitinib som minimum er klinisk ligeværdig med den valgte komparator i det kliniske spørgsmål. Modellen tager derfor kun højde for forskelle i omkostninger som følge af forskelle i lægemiddelomkostninger, administrations- og monitoreringsomkostninger og patientomkostninger.

Medicinrådets vurdering af ansøgers model

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelvalg og omkostningsgrupper.

4.1.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 18 måneder. Denne tidshorisont er valgt, da den afspejler den forventede gennemsnitlige behandlingens længde for den pågældende patientpopulation. Længere tidshorisonter er ikke undersøgt i følsomhedsanalyser, da det forventes, at de inkrementelle omkostninger blot vil stige proportionelt.

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

Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv og tidshorisont.

4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af upadacitinib sammenlignet med adalimumab. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger ikke har inkluderet bivirkningsrelaterede omkostninger, da ansøgere vurderer, at disse er sammenlignelige mellem upadacitinib og adalimumab.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er). Der tages i modellen ikke højde for lægemiddelspild for nogen af lægemidlerne.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 4-3.



Tabel 4-2. Anvendte lægemiddelpriser (oktober, 2022)

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris, AIP [DKK]	Pris, SAIP [DKK]	Kilde
Adalimumab	40 mg	40	2 stk.	4.535,18	■	Amgros
Upadacitinib	15 mg	15	28 stk.	6.313,52	■	Amgros

Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer administrations- og monitoreringsomkostninger i sin analyse af hospitalsomkostninger. Bivirkningsomkostninger er ikke inkluderet, da disse vurderes at være sammenlignelige for upadacitinib og adalimumab.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Til at estimere administrations- og monitoreringsomkostninger for upadacitinib og adalimumab har ansøger taget udgangspunkt i det udvidede sammenligningsgrundlag, udarbejdet af Amgros, omhandlende biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt [21]. Heri er administrations- og monitoreringsomkostninger opgjort ved en mikro-baseret tilgang, hvorved udgifter til lokaler, utensilier, diagnostiske tests og lønninger af sundhedsfagligt personale indgår. Omkostningerne opgjort i det udvidede sammenligningsgrundlag er fremskrevet på baggrund af nettoprisindekset uden energi for at afspejle nutidige omkostninger. Ansøger antager dermed, at administrations- og monitoreringsomkostningerne for patienter med kronisk leddegigt er sammenlignelige med patienter med AS.

Upadacitinib indgår ikke i det udvidede sammenligningsgrundlag. På baggrund af sammenlignelig administrationsvej baseres administrations- og monitoreringsomkostninger for upadacitinib på de hospitalsomkostninger, der er udregnet for tofacitinib i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrations- og monitoreringsomkostninger. Fagudvalget vurderer, at omkostninger for administration og monitorering af lægemidler til behandling af AS vil svare til omkostningerne ved behandling af patienter med kronisk leddegigt. Samtidig vurderes det, at administrationsomkostningerne for upadacitinib kan baseres på de tilsvarende omkostninger for tofacitinib. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Omkostninger til lægemiddeladministration over 18 måneder

	Upadacitinib [DKK]	Adalimumab [DKK]
Arbejdstid - læge	2.842	2.633
Arbejdstid - sygeplejerske	1.912	2.183



	Upadacitinib [DKK]	Adalimumab [DKK]
Blodprøver mm.	1.484	1.467
Lokaler	67	74
Utensilier		81
Samlede administrationsomkostninger (18 måneder)	6.305	6.438

Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsomkostninger i sin analyse, da det vurderes, at sikkerhed ved behandling med upadacitinib som minimum er ligeværdig med sikkerheden ved behandling med adalimumab. Ansøger har desuden estimeret at bivirkningsomkostningerne er meget små, og derfor ikke vil have betydning for analysens resultat.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer, at bivirkningsomkostninger ikke inkluderes i omkostningsanalysen.

Medicinrådet har tidligere taget samlet stilling til sikkerheden af JAK-hæmmere indenfor kronisk leddegigt. Ud fra oplysninger offentliggjort af EMA og FDA har Medicinrådet fundet, at sikkerheden omkring JAK-hæmmere skal vurderes ud fra formodningen om, at utilsigtede hændelser, der er rapporteret for JAK-hæmmeren tofacitinib i studiet ORAL-Surveillance, også vil optræde i tilsvarende grad efter behandling med øvrige JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, som resultatet af en klasseeffekt [27]. EMAs sikkerhedskomité PRAC har efter en gennemgang af det tilgængelige sikkerhedsdata for tofacitinib og JAK-hæmmeren baricitinib bekræftet, at der er en øget sikkerhedsrisiko ved behandling med disse lægemidler, hvilket fremgår mere detaljeret af Medicinrådet vurdering af den kliniske merværdi.

Omkostningerne til håndtering af disse bivirkninger har ikke været mulige at inkludere i den sundhedsøkonomiske analyse grundet usikkerhed vedrørende deres prævalens. Medicinrådet har ligeledes ikke inkluderet omkostninger relateret til alvorlige infektioner, hvor opfølgende data indsendt af ansøger viser, at der er en øget risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib. Den øgede sandsynlighed er så lille, at inklusion heraf ikke vil have betydning for analysens samlede resultat.

4.2.3 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Patientomkostningerne er ligeledes baseret på det udvidede sammenligningsgrundlag, udarbejdet af Amgros, omhandlende biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt [21]. Patientomkostninger for upadacitinib er



ligeledes baseret på de tilsvarende omkostninger for tofacitinib. Alle omkostninger er fremskrevet til 2022 ved brug af nettoprisindekset uden energi.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Det udvidede sammenligningsgrundlag er udført i 2020, hvorfor de brugte enhedsomkostninger for patienttid ikke er tilsvarende de nuværende angivet i Medicinerådets Værdisætning af enhedsomkostninger [22]. Ansøger har istedet fremskrevet 2020-værdierne. Forskellen mellem denne metode og den korrekte metodiske tilgang har minimal betydning for analysens samlede resultat.

Medicinerådet accepterer ansøgers estimerede patientomkostninger, som kan ses i Tabel 4-7.

Tabel 4-4. Estimerede patientomkostninger over 18 måneder

	Upadacitinib (DKK)	Adalimumab (DKK)
Patienttid	1.325	2.330
Transport	1.705	1.695
Samlet	3.030	4.025

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre. Ansøger har ikke udarbejdet nogen følsomhedsanalyser for omkostningsanalysen.

Medicinerådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinerådet accepterer ansøgers valg om ikke at udarbejde følsomhedsanalyser for omkostningsminimeringsanalysen, da lægemiddelomkostninger, som ikke er behæftet med betydelig usikkerhed, udgør størstedelen af de inkrementelle omkostninger.

Medicinerådet vælger ikke at udarbejde egne følsomhedsanalyser for analysen.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 9 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 4-5. Basisantagelser for ansøgers og Medicinerådets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Medicinerådet
Tidshorisont	18 måneder	18 måneder
Diskonteringsrate	3,5 %	3,5 %



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrations- og monitoreringsomkostninger Patient- og transportomkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrations- og monitoreringsomkostninger Patient- og transportomkostninger
Dosering	Upadacitinib: 15 mg dagligt Adalimumab: 40 mg hver 2. uge	Upadacitinib: 15 mg dagligt Adalimumab: 40 mg hver 2. uge
Inkludering af spild	Nej	Nej

5. Resultater

5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse over en periode på 18 måneder. Størstedelen af de inkrementelle omkostninger skyldes forskel i lægemiddelomkostninger.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 34.000 DKK pr. patient over samme tidsperiode.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse fremgår i Tabel 5-1.

Tabel 5-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med adalimumab over 18 måneder, DKK, diskonterede tal

	Upadacitinib	Adalimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.234	6.365	-131
Patientomkostninger	2.996	3.979	-983
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet inkluderer ikke en budgetkonsekvensanalyse, da upadacitinib og de relevante komparatorer indgår i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel upadacitinib vil opnå over de næste fem år.

7. Diskussion

Behandling med upadacitinib er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med behandling med adalimumab. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, hvilket er forventeligt, da komparatoren er et biosimilært lægemiddel.

Den primære usikkerhed i modellen relaterer sig til behandlingsvarigheden, og hvorvidt patienter er længere eller kortere tid i behandling end 18 måneder. Her vurderes det dog, at valget af en tidshorizont på 18 måneder er rimeligt, da fagudvalget for andre gigtsygdomme har estimeret, at den gennemsnitlige behandlingstid før præparatskifte er ca. 18 måneder. Yderligere vurderes det, at graden af usikkerhed omkring behandlingstid er den samme for adalimumab og upadacitinib. Det forventes dog, at de inkrementelle omkostninger blot vil stige proportionelt ved forlængelse af tidshorizonten.

Medicinrådet har accepteret antagelsen om, at bivirkningsomkostninger for adalimumab og upadacitinib er sammenlignelige. Dog understreger Medicinrådet, at upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler er forskellige, og at begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Gennemgangen af data med lang opfølgningstid viste, at der var en øget forekomst af alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib sammenlignet med adalimumab, dette har dog ikke været muligt at medregne i den sundhedsøkonomiske analyse.



8. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjleligt. 2013;1–3.
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017;
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. The Lancet. 2007;369(9570):1379–90.
4. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017;
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). Pompes sygdom' Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017;
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
9. DANBIO Dansk Reumatologisk Database. DANBIO sponsorreport 2020-2021 (fortrolig). 2021.
10. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - produktresumé. 2021;
11. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - EPAR-PsA. 2021;
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Humira.
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Humira. 2012.
14. Heijde D Van Der, Song I, Pangan AL, Deodhar A, Bosch F Van Den, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre ,. 2019;394(II 17).
15. Deodhar A, Heijde D Van Der, Sieper J, Bosch F Van Den, Maksymowych WP, Kim H, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy : One-Year Results of a Double- Blind , Placebo-Controlled Study and Label Extension. 2022;74(1):70–80.
16. Trial P, Heijde V Der, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2006;54(7):2136–46.



17. Heijde D Van Der, Wei JC, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Articles Ixekizumab , an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease- modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of. 2018;392:2441–51.
18. Multicenter A, Study P, Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, et al. Adalimumab Significantly Reduces Both Spinal and Sacroiliac Joint Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2007;56(12):4005–14.
19. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft A, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of Magnetic Resonance Imaging – Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis , as Assessed by the. 2016;68(2):418–29.
20. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Ef fi cacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis : results of a randomised , controlled trial. 2014;587–94.
21. Bach JB, Munk C, Line M, Jensen B, Jensen ME. UDVIDET SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR TERAPIOMRÅDET KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. BIOLOGISKE OG TARGETEREDE SYNTETISKE DMARDS TIL KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. 2020 jun.
22. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 feb [citeret 13. oktober 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 18 måneder. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 10-1.

Tabel 10-1. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal

	Upadacitinib	Adalimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.234	6.365	-131
Patientomkostninger	2.996	3.979	-983
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

DATO 20.12.2022

DBS, SNI

Forhandlingsnotat



Dato for behandling i Medicinrådet	25.01.2023
Leverandør	Abbvie
Lægemiddel	Rinvoq (upadacitinib)
Ansøgt indikation	Aksial spondylartrit (rygsøjlegigt)

Forhandlingsresultat

Amgros har en aftale om følgende pris på Rinvoq (upadacitinib):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke/form	Pakningsstørrelse	AIP	Nuværende pris SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Rinvoq (upadacitinib)	15 mg depottabletter	28 stk.	6.313,52	██████████	████
Rinvoq (upadacitinib)	30 mg depottabletter	28 stk.	12.627,05	██████████	████



Konkurrencesituationen og relation til behandlingsvejledning

Rinvoq (upadacitinib) indgår i flere behandlingsvejledninger og er derfor med i konkurrencen på flere terapiområder.

Herunder fremgår de årlige lægemiddeludgifter på Rinvoq (upadacitinib) og relevante komparatorer i relation til den ansøgte indikation.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter

Lægemiddel	Dosering	Styrke og pakningsstørrelse	Pakningspris, SAIP	Antal pakninger pr. 18 md	Lægemiddeludgifter SAIP pr. 18 md
Rinvoq (upadacitinib)	15 mg dagligt	15 mg, 28 stk.	██████████	19,5	██████████
Hyrimoz (adalimumab)	40 mg hver 2. uge	40 mg, 2 stk.	██████████	19,5	██████████

Status fra andre lande

Norge: Ikke anbefalet¹

England: Anbefalet²

Konklusion

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq-indikasjon-iii>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta829>

Response to the preliminary evaluation report for upadacitinib for treatment of ankylosing spondylitis (AS).

AbbVie received the preliminary evaluation report on December the 2nd 2022 and would like to share our comments with the Medicines Council. Generally, the document gives a well-balanced and thorough description of the value of upadacitinib compared to adalimumab. We do have a few comments on the report regarding the unmet need of patients suffering from AS and on how the safety comparison is described in the report.

The Medicines Council has evaluated that there is no clinically relevant difference in absolute or relative difference between adalimumab and upadacitinib for the two safety outcomes defined in the protocol which AbbVie agrees upon. AbbVie do have some comments on how the safety is described in the report in relation to adalimumab.

For upadacitinib there is a thorough description of adverse events in the report, based on the summary of product characteristics, which describe available data for upadacitinib on adverse events across indications, including the rates at which these occur. The description gives an accurate description of what is known about the safety of upadacitinib, and the evaluation report would have benefitted from having adalimumab as thoroughly described. In the description of adalimumab, no rates describing the frequencies of adverse events have been included and the safety profile is in all less detailed. The evaluation report would have given a more balanced comparison of the safety profile of the two drugs if adalimumab had been described with the same detail as upadacitinib. We would also like to highlight the very low numbers of adverse events of upadacitinib in both AXIS studies. The number of adverse events in the axSpA population is close to the placebo figures.

The safety of JAK-inhibitors has recently been thoroughly investigated by EMA, which is also described in the evaluation report. The review was triggered by the results from a Xeljanz (tofacitinib) study (ORAL Surveillance) and preliminary findings from the observational study BO23 involving Olumiant (baricitinib). Both studies were conducted in rheumatoid arthritis. The CHMP could not exclude any class efficacy and they concluded that the safety findings could be a class effect, applicable to all JAK inhibitors and that an update to section 4.4 (Special Warnings and Precautions) for all JAK inhibitors for inflammatory disorders is necessary. These medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available:

- those aged 65 years or above,
- those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke),
- those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

As with the narrative description of safety and adverse events, the evaluation report would have benefitted from including a description of section 4.4 (Special Warnings and Precautions) for adalimumab for comparison. For patients with risk factors, the treating physician is advised to make a benefit-risk assessment for the prescription of upadacitinib versus other suitable alternatives. As an example, patients with AS starting advanced systemic treatment in Denmark are far younger compared to patients with RA, with a mean age of 42 years (1).

AbbVie also wants to highlight the high unmet need for patients with AS. As the Medicines Council correctly points out in the protocol, co-morbidities are common in patients with AS and these need to be considered when choosing between different treatment options. For instance, there is currently a limited number of treatment alternatives available for patients with inflammatory bowel disease (IBD) such as Crohn's disease or ulcerative colitis, as IL17-inhibitors are known to exacerbate inflammatory bowel disease. For these patients, if needing to switch to another mode of action due to loss of efficacy or non-response with an anti TNF-treatment, upadacitinib offers an additional mode of action for AS patients with IBD. Upadacitinib is well studied in many different immunologic diseases and even has an approved indication for ulcerative colitis and a large ongoing clinical phase III program for Chron's disease. Last but not least AbbVie wants to point out that AS is a chronic disease with no cure and patients are expected to need life-long treatment and likely need to switch to different treatments over time. In that context it is a large need for more treatment options.

In conclusion, we ask the Medicine council to consider the high unmet need for patients with AS and the limited number of treatment options available and that upadacitinib offers a new treatment alternative with a new mode of action with a well-balanced risk benefit profile.

Medicinrådets vurdering vedrørende upadacitinib til behandling af rygsøjlegigt - ankyloserende spondylitis



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. december 2022
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	157073
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	7
3.1	Rygsløjlegigt	7
3.2	Upadacitinib	8
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode.....	9
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	17
5.1.3	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	18
5.2	Andre overvejelser	29
5.2.1	Effekt og sikkerhed af upadacitinib hos biologisk behandlingserfarne patienter	29
5.3	Fagudvalgets konklusion	32
6.	Relation til behandlingsvejledning.....	32
7.	Referencer	33
8.	Sammensætning af fagudvalg.....	36
9.	Versionslog	38



1. Medicinrådets konklusion

Den samlede værdi af upadacitinib sammenlignet med adalimumab til patienter med ankyloserende spondylitis kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Der er ikke dokumenteret en forskel i lægemidlernes effekt på sygdomsaktivitet hos biologisk behandlingsnaive patienter med AS. De absolutte forskelle ved ASAS40 og BASDAI50 var ikke klinisk relevant forskellige ud fra punkttestimatet. Dog er resultaterne forbundet med usikkerhed jf. brede konfidensintervaller. Medicinrådet vurderer, at effekten af lægemidlerne er sammenlignelig. Ud fra supplerende data for biologisk behandlingserfarne patienter vurderer Medicinrådet, at upadacitinib også har effekt hos denne patientgruppe.

Medicinrådet vurderer, at bivirkninger forbundet med upadacitinib er værre end for adalimumab. Blandt andet er der en større risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, samtidig med at der er en formodning om en klasseeffekt for JAK-inhibitorer, der giver øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, død uanset årsag, alvorlige infektioner, blodpropper i lunger og VTE.

Grundet sikkerhedsprofilen vurderer Medicinrådet, at upadacitinib ikke bør ligestilles med de lægemidler, som er nuværende førstevalg i klinisk praksis.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 15. december 2022



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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



2. Begreber og forkortelser

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



TNF: *Tumor necrosis factor*

VTE: Venøs tromboemboli



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af upadacitinib til rygsøjlegigt, nærmere bestemt ankyloserende spondylitis, er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AbbVie. Medicinrådet modtog ansøgningen den 16. august 2022.

De(t) kliniske spørgsmål er:

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

Fagudvalget har i protokollen desuden efterspurgt data fra et igangværende studie, som undersøger effekten af upadacitinib hos behandlingserfarne patienter.

3.1 Rygsøjlegigt

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

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

Rygsøjlegigt opdeles i to grupper: ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA). Denne vurdering omhandler kun AS. Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen AS ifølge de modificerede New York-kriterier for AS [5].

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



På grund af det komplekse sygdomsbillede stilles diagnosen optimalt i et samarbejde mellem reumatologer, radiologer og evt. andre speciallæger, særligt hos patienter, hvor symptomer, kliniske fund og/eller den radiologiske beskrivelse er vanskelig at tolke [2].

3.2 Upadacitinib

Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK)-inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen og i den beskadigelse af leddene, som finder sted ved rygsøjlegigt.

Der er tale om en indikationsudvidelse til patienter med AS med følgende EMA-indikation:

Upadacitinib er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på konventionel behandling.

Den anbefalede daglige dosis af upadacitinib er 15 mg oralt en gang dagligt. Lægemidlet er formuleret som en depottablet.

Upadacitinib har herudover EMA-indikation til kronisk leddegigt (15 mg/dag), psoriasisartrit (15 mg/dag), nr-axSpA (15 mg/dag), atopisk dermatitis (15 eller 30 mg/dag) og colitis ulcerosa (15-45 mg/dag) [6]. Medicinrådet har anbefalet upadacitinib som mulig standardbehandling til kronisk leddegigt i september 2020 og til psoriasisartrit i januar 2022 [7]. Sideløbende med denne vurdering er Medicinrådet ved at vurdere upadacitinib til patienter med atopisk eksem [8].

3.3 Nuværende behandling

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

Behandlingsalgoritmen omfatter information om sygdommen til patienter og pårørende samt træning og fysioterapi. Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af rygsøjlegigt med konventionelle *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARD), men perifere ledmanifestationer ved rygsøjlegigt kan behandles med csDMARDs [2].

Hvis der er betydelig sygdomsaktivitet på trods af træning og NSAID-behandling, og andre årsager til manglende behandlingseffekt er udelukket, kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (bDMARDs)) indledes. Betydelig sygdomsaktivitet er defineret som Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) $\geq 2,1$ eller Bath Ankylosing Spondylitis Disease



Activity Index (BASDAI) score ≥ 40 i vedvarende 4 uger hos patienter, hvor minimum to forskellige NSAID-præparater har haft utilstrækkelig effekt. Forhøjet baseline C-reaktivt protein (CRP) er en prognostisk faktor, som indikerer effekt af biologisk behandling [2].

Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af AS:

- Adalimumab
- Certolizumab
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab
- Ixekizumab
- Secukinumab

Fagudvalget betragter lægemidlerne som ligestillede, men der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet. I dansk klinisk praksis er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, fordi der er god klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet har den laveste pris. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andet end led, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse), vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [2].

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

Forekomsten af AS er ca. 0,5 % i Danmark [2]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i september 2020 og 2021 registreret hhv. 2.309 patienter og 2.631 patienter i biologisk behandling [11]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at ca. 57 % af patienterne med rygsøjlegigt har AS.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende upadacitinib til AS beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske spørgsmål er:

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

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt seks fuldtekstartikler fra seks kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler ét klinisk studie for upadacitinib (SELECT-AXIS 1), fire kliniske studier for adalimumab (ATLAS, M03-606, DANISH og Huang et al. 2014) og ét klinisk studie for ixekizumab (COAST-V), hvor adalimumab indgår som komparator (Tabel 5.1). Kun data for adalimumab anvendes fra dette studie. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméerne for upadacitinib [12,13] og adalimumab [14,15]. For upadacitinib indgår derudover data opgjort ved uge 12 fra ansøgers clinical study report (CSR).



Table 5.1. Overview of studies

Publications	Clinical trial	NCT number	Population	Intervention vs. comparator
Van der Heijde et al. 2019 [16] Deodhar et al. 2022 [17] CSR	SELECT-AXIS 1	NCT03178487	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Upadacitinib vs. placebo
Van der Heijde et al. 2006 [18]	ATLAS	NCT00085644	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Adalimumab vs. placebo
Van der Heijde et al. 2018 [19]	COAST-V	NCT02696785	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Ixekizumab vs. adalimumab or placebo
Lambert et al. 2007 [20]	M03-606	NCT00195819	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Adalimumab vs. placebo
Pedersen et al. 2016 [21]	DANISH	NCT00477893	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Adalimumab vs. placebo
Huang et al. 2014 [22]	-	NCT01114880	Biological treatment-naïve patients with AS and continued disease activity despite conventional treatment	Adalimumab vs. placebo

SELECT-AXIS 1

SELECT-AXIS 1 is a randomised, double-blind phase II/III study, which investigated the effect and safety of upadacitinib compared with placebo in biological treatment-naïve patients with AS, who either had significant disease activity at



trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet var et multinationalt studie, der udførtes i 20 lande.

Patienter blev randomiseret 1:1 til 15 mg upadacitinib pr. oral (PO) dagligt i 14 uger (n=93) eller matchende placebo (n=94). Randomiseringen var stratificeret efter CRP-niveau (hsCRP \leq 2,87 mg/L eller $>$ 2,87 mg/L) og geografi. Efter 14 uger kunne patienter overgå til 15 mg upadacitinib PO dagligt i en 90 ugers open-label fase.

Effektanalyser og sikkerhedsanalyser blev foretaget for alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16.

COAST-V

COAST-V var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ixekizumab sammenlignet med placebo eller adalimumab hos biologisk behandlingsnaive patienter med AS, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet var et multinationalt studie, der udførtes i 12 lande.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til ixekizumab 80 mg hver 2. uge (IXEQ2W, n = 83), ixekizumab 80 mg hver 4. uge (IXEQ4W, n = 81), adalimumab 40 mg subkutant (SC) hver 2. uge (aktiv referencearm, n = 90) eller placebo (n = 87). Randomiseringen var stratificeret efter geografi og CRP-niveau (\leq 5 mg/L eller $>$ 5 mg/L). Efter 16-ugers dobbeltblindet periode blev patienter i placebo- og adalimumab-armene randomiseret på ny til enten IXEQ2W eller IXEQ4W. Studiet kørte over 52 uger efterfulgt af en valgfri ublindt ekstensionsperiode på 2 år. Kun resultater fra placeboarmen og adalimumab-armen indgår i denne vurdering.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (intention-to-treat (ITT)-population) og sikkerhedsanalyser på alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 16.

ATLAS

ATLAS var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo i biologisk behandlingsnaive patienter med AS, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID eller csDMARD, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet var et multinationalt studie, der udførtes i 9 lande (USA og Europa).

Patienter blev randomiseret 2:1 til adalimumab 40 mg SC (n=208) hver anden uge i 24 uger eller matchende placebo (n=107).

Det primære effektmål i studiet var andelen af patienter, der opnåede 20 % forbedring ved uge 12 (ASAS20). Patienter, som ikke opnåede ASAS20 ved uge 12, 16 eller 20, kunne overgå til open-label behandling med adalimumab. Efter uge 24 kunne patienter ligeledes overgå til open-label behandling med adalimumab i yderligere 80 uger.

Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, som havde modtaget minimum én studiedosis.



M03-606

M03-606 var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, som undersøgte effekten af adalimumab sammenlignet med placebo i biologisk behandlingsnaive patienter, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID eller csDMARD, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet blev udført i Canada.

Patienter blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg SC (n=38) hver anden uge i 24 uger eller matchende placebo (n=44).

Det primære effektmål i studiet var andelen af patienter, der opnåede ASAS20 ved uge 12. Patienter, som ikke opnåede ASAS20 ved uge 12, 16 eller 20, kunne overgå til open-label behandling med adalimumab. Fra uge 24 overgik alle patienter til adalimumab open-label i op til fem år. Effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen.

DANISH

DANISH var et randomiseret, dobbeltblindet fase IV-studie, der undersøgte effekten af adalimumab sammenlignet med placebo i biologisk behandlingsnaive patienter, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID. Patienter måtte ikke have modtaget behandling med DMARDS i fire uger op til behandlingsstart i studiet. Studiet blev udført i Danmark.

Patienter blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg SC (n=25) hver anden uge eller matchende placebo (n=27) i 12 uger, hvorefter alle patienter overgik til adalimumab i yderligere 12 uger. Patienter, som ikke havde effekt af behandlingen, kunne skifte behandling til et hvilket som helst tidspunkt.

Det primære effektmål var en reduktion på mindst 50 % i *Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index* (BASDAI) eller mindst 20 mm reduktion på en scala fra 0-100 mm (*visual analogue scale*, VAS). Effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen.

Huang et al.

Huang et al. var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo i biologisk behandlingsnaive patienter med AS, som havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID. Studiet blev udført i Kina.

Patienter blev randomiseret 2:1 til adalimumab 40 mg SC (n=229) hver anden uge eller matchende placebo (n=115) i 12 uger. Patienterne overgik herefter til open-label adalimumab i yderligere 12 uger.

Det primære effektmål var andelen af patienter, som opnåede ASAS20 ved uge 12. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, som havde modtaget minimum én studiedosis.

Tabel 5.2. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier

	SELECT-AXIS 1 [16]		ATLAS [18]		COAST-V [19]		M03-606 [20]		DANISH [21]		HUANG [22]	
	Upadacitinib (n=93)	Placebo (n=94)	Adalimumab (n=208)	Placebo (n=107)	Adalimumab (n=90)	Placebo (n=87)	Adalimumab (n=38)	Placebo (n=44)	Adalimumab (n=25)	Placebo (n=27)	Adalimumab (n=229)	Placebo (n=115)
Alder, år (SD)	47,0 (12,8)	43,7 (12,1)	41,7 (11,69)	43,4 (11,32)	41,8 (11,4)	42,7 (12,0)	41,9 (11,1)	40,0 (10,9)	39,6 (12,4)	37,5 (9,4)	30,1 (8,7)	29,6 (7,5)
Mænd, antal (%)	63 (68)	69 (73)	157 (75,5)	79 (73,8)	73 (81)	71 (83)	(76,3)	(81,8)	21 (77,8)	19 (76,0)	185 (80,8)	95 (82,6)
Etnicitet, antal (%)			IA	IA			IA	IA	IA	IA	IA	IA
Kaukasisk	79 (85)	76 (81)			57 (63)	52 (60)						
Asiatisk	13 (14)	16 (17)			29 (32)	28 (33)						
Andet	1 (1)	2 (2)			4 (4)	6 (7)						
HLA-B27-positive, antal (%)	70 (75)	73 (78)	163 (78)	85 (79)	82 (91)	76 (89)	33 (87)	36 (82)	24 (96)	19 (79)	219 (96)	109 (95)
Gennemsnitlig sygdomsvarighed fra diagnose, år	7,8 (10,6)	6,0 (6,8)	11,3 (9,99)§	10,0 (8,34)§	7,5 (7,5)	6,8 (7,6)	IA	IA	10,9 (10,8)§	8,2 (8,1)§	3,0 (3,2)	3,0 (3,8)
Modtager NSAID-behandling ved	71 (76)	81 (86)	166 (79,8)	84 (78,5)	83 (92)	78 (91)	IA	IA	IA	IA	182 (79,5)	90 (78,3)

	SELECT-AXIS 1 [16]		ATLAS [18]		COAST-V [19]		M03-606 [20]		DANISH [21]		HUANG [22]	
	Upadacitinib (n=93)	Placebo (n=94)	Adalimumab (n=208)	Placebo (n=107)	Adalimumab (n=90)	Placebo (n=87)	Adalimumab (n=38)	Placebo (n=44)	Adalimumab (n=25)	Placebo (n=27)	Adalimumab (n=229)	Placebo (n=115)
baseline, antal (%)												
Modtager csDMARD-behandling ved baseline, antal (%)							IA	IA	0 (0)	0 (0)		
Sulfasalazin	8 (9)	14 (15)	26 (12,5)	15 (14,0)	25 (28)	23 (27)					120 (52,4)	65 (56,5)
Methotrexat	4 (4)	2 (2)	20 (9,6)	8 (7,5)	8 (9)	8 (9)					52 (22,7)	25 (21,7)
Modtager glukokortikoider ved baseline, antal (%)	6 (6)	12 (13)	25 (12,0)	6 (5,6)	IA	IA	IA	IA	IA	IA	8 (3,5)	5 (4,3)
Baseline-CRP, mg/L	9,6 (12,6)¤	11,7 (11,1)¤	18 (22)	22 (29)	12,5 (17,6)	16,0 (21,0)	18 (17)§§	23 (26)§§	15 (14)	16 (27)	22,4 (24,0) mg/mL ¤	23,0 (30,0) mg/mL ¤
Gennemsnitlig sygdomsrelateret score							IA	IA				

	SELECT-AXIS 1 [16]		ATLAS [18]		COAST-V [19]		M03-606 [20]		DANISH [21]		HUANG [22]	
	Upadacitinib (n=93)	Placebo (n=94)	Adalimumab (n=208)	Placebo (n=107)	Adalimumab (n=90)	Placebo (n=87)	Adalimumab (n=38)	Placebo (n=44)	Adalimumab (n=25)	Placebo (n=27)	Adalimumab (n=229)	Placebo (n=115)
ASDAS	3,5 (0,8)	3,7 (0,7)	IA	IA	3,7 (0,8)	3,9 (0,7)			4,45 (1,04)	4,40 (1,13)	3,7 (0,9)	3,7 (1,0)
BASDAI**	6,3 (1,8)	6,5 (1,6)	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	6,7 (1,5)	6,8 (1,2)			6,0 (1,4)	6,1 (1,9)	6,0 (1,4)	6,2 (1,4)
SF-36 PCS	IA	IA	IA	IA	33,5 (8,3)	32,0 (8,3)			IA	IA	33,8 (7,0)	32,2 (6,7)
SF-36 MCS	IA	IA	IA	IA	IA	IA			IA	IA	36,2 (10,7)	35,0 (10,6)

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

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

§ Gennemsnitlig sygdomsvarighed. I ATLAS-studiet er kun gennemsnitlig sygdomsvarighed og ikke gennemsnitlig sygdomsvarighed siden diagnosetidspunktet opgjort.

§§ ultra sensitive CRP.

¤ hs-CRP

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

Der er ikke betydende forskelle i patienternes baselinekarakteristika i forhold til sygdomsbyrde mellem studierne. Gennemsnitsalderen og gennemsnitlig sygdomsvarighed siden diagnose er lavere i studiet af Huang et al. end i de øvrige studier. 95-96 % patienter i studiet af Huang et al. var HLA-B27-positive, mens dette gjaldt for 80-90 % af patienter i de øvrige studier. HLA-B27 er en antigenvariant, som findes hos omkring 90 % af kaukasiske AS-patienter [23], og påvisning af denne variant øger sandsynligheden for diagnosen AS. Registerstudier har vist, at patienter, som er HLA-B27-positive, har større sandsynlighed for at have effekt af TNFi [24]. Fagudvalget mener dog, at det er rimeligt, at studiet indgår i sammenligningen. I studiet modtager en større andel patienter desuden csDMARD (sulfasalazin og MTX) ved baseline sammenlignet med de øvrige studier, men fagudvalget vurderer ikke, at det har indflydelse på effekten af biologisk behandling.

Den gennemsnitlige score for patienternes livskvalitet ved baseline er kun oplyst i to af studierne, hvor det generiske spørgeskema SF-36 er anvendt. Den fysiske komponentscore PCS er opgjort i begge studier og er sammenlignelig mellem studierne. Patienterne i studierne er sammenlignelige med behandlingsnaive patienter i dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

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

Da der ikke findes direkte sammenlignende studier mellem upadacitinib og adalimumab til patienter med AS, har ansøger lavet en indirekte komparativ analyse på baggrund af studierne præsenteret i Tabel 5.1. Ansøger har foretaget en random-effects metaanalyse af hver behandling vs. den fælles komparator, placebo. Sammenligningen er foretaget på baggrund af data ved uge 12, hvor placebokontrolleret data er tilgængeligt for alle studier. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Medicinrådet fremhæver, at ansøger har ikke indleveret data på SF-36 livskvalitet, da data for dette ikke blev indsamlet i SELECT-AXIS 1.

Fagudvalget finder, at dette er problematisk, da livskvalitet er væsentlig for patienterne.

5.1.3 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den indirekte sammenligning er forbundet med usikkerhed. Konfidensintervallerne for sammenligningen er meget brede, hvilket understreger, at sammenligningen af lægemidlernes effekt er usikker.

Opfølgningstiden, som ligger til grund for sammenligningerne, er kort (12 uger), taget i betragtning at sygdommen er kronisk og behandlingen potentielt livslang.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

Table 5.3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 upadacitinib vs. adalimumab

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Relativ forskel		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Sygdomsaktivitet	Andel patienter, der oplever respons på ASAS40 (15 %-point)	Kritisk	■	Kan ikke kategoriseres	■	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50 (15 %-point)		■	Kan ikke kategoriseres	■	Kan ikke kategoriseres	
	Andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1 (15 %-point)		■	Kan ikke kategoriseres	■	Kan ikke kategoriseres	
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser (5 %-point)	Kritisk	■	Kan ikke kategoriseres	■	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (5 %-point)		■	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke beregnet	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil (narrativ vurdering)		Se nedenfor	Kan ikke kategoriseres	Se nedenfor	Kan ikke kategoriseres	

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Relativ forskel		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi-subdomæne (7,8 point)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary (3,1 point)		Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary (7,2 point)		Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandlingen (10 %-point)	Vigtig	■	Ingen dokumenteret merværdi	■	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at upadacitinib samlet set har sammenlignelig effekt men dårligere sikkerhedsprofil end adalimumab.

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

Sygdomsaktivitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsaktivitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår signifikant forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [25,26]. Sygdomsaktivitet kan bl.a. måles ved de kompositte værktøjer ASAS, BASDAI og ASDAS.

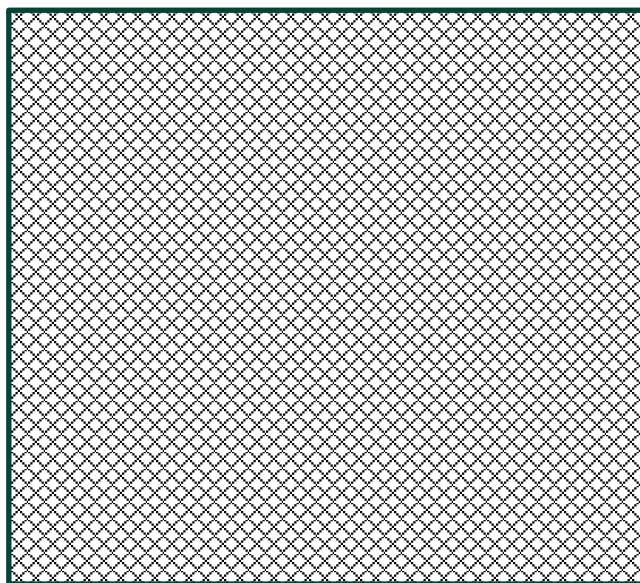
ASAS40

Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet. ASAS40 opnås, når der er en forbedring på mindst 40 % og en absolut forbedring på ≥ 2 point på en skala fra 0-10 (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet) inden for mindst tre af følgende fire områder: patientens samlede vurdering af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge, smertevurdering, funktion målt ved Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) og inflammation (morgenstivhedens sværhedsgrad og varighed). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ASAS40, er klinisk relevant.

Efter 12 ugers behandling opnåede ■ ud af 93 patienter (■) ASAS40 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet for ■ ud af 94 patienter (■) i placebo-armen. Ved behandling med adalimumab opnåede samlet 217 ud af 527 patienter (■) i de inkluderede studier ASAS40, hvilket var tilfældet for 39 ud af 309 patienter (■) i placebo-armene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 1 nedenfor.

Der kunne ikke dokumenteres forskel mellem upadacitinib og adalimumab vedr. ASAS40. Punkttestimatet for den absolutte forskel på ■ var under den fastsatte grænse for mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Konfidensintervallet er dog bredt, og dermed kan det ikke udelukkes, at upadacitinib kan have en bedre eller en dårligere effekt end adalimumab. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. deeffektmålet ASAS40 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af Tabel 5.3, kan værdien af upadacitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. deeffektmålet ASAS40.



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

BASDAI50

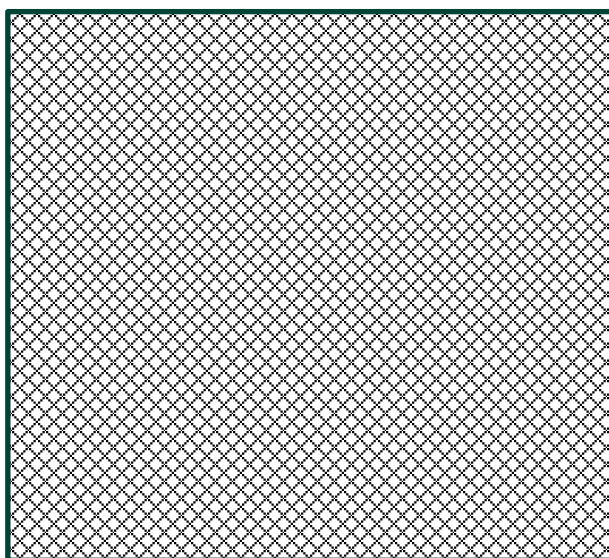
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet på seks parametre: træthed, rygsmerter, ledsmerter, enthesitis (inflammation, hvor en sene eller et ligament fæstnes til en knogle), varighed af morgenstivhed og sværhedsgrad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

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår BASDAI50, er klinisk relevant.

Efter 12 ugers behandling opnåede [redacted] BASDAI50 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet [redacted] i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab opnåede 221 af 462 patienter ([redacted]) BASDAI50, hvilket var tilfældet for 42 ud af 249 patienter ([redacted]) i placeboarmene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 2 nedenfor.

Der kunne ikke dokumenteres forskel mellem upadacitinib og adalimumab vedr. BASDAI50. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på [redacted] var under den fastsatte grænse for mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Konfidensintervallet er dog også for dette bredt, og dermed kan det ikke udelukkes, at upadacitinib kan have en bedre eller en dårligere effekt end adalimumab. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. deeffekt målet BASDAI50 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af Tabel 5.3, kan værdien af upadacitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. deeffekt målet BASDAI50.



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

ASDAS < 2,1

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

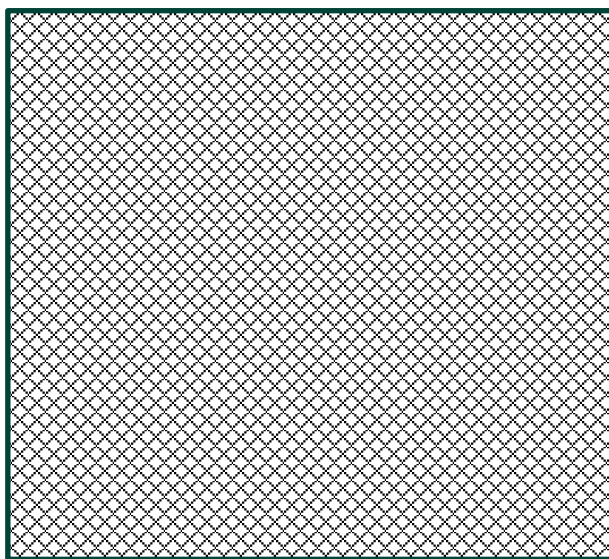
Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår en ASDAS-score < 2,1, er klinisk relevant.

██████████ opnåede ASDAS < 2,1 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet for ██████████ i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab opnåede 104 ud af 319 patienter (██████████) ASDAS < 2,1, hvilket var tilfældet for 31 ud af 202 patienter (██████████) i placeboarmen. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 3 nedenfor.

Der kunne ikke dokumenteres forskel mellem upadacitinib og adalimumab vedr. ASDAS < 2,1. Punktestimatet for den absolutte forskel på ██████████ var under den fastsatte grænse for mindste

klinisk relevante forskel på 15 %-point. Konfidensintervallet er dog bredt, og dermed kan det ikke udelukkes, at upadacitinib kan have en bedre eller en dårligere effekt en adalimumab. Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. deeffektområdet ASDAS < 2,1 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af Tabel 5.3, kan værdien af upadacitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. deeffektområdet ASDAS < 2,1.



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

Samlet for effektmålet sygdomsaktivitet

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at den aggregerede værdi af upadacitinib ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder vedr. effektmålet sygdomsaktivitet. For alle tre deeffektområder er der meget brede konfidensintervaller for sammenligningerne, men baseret på de absolutte resultater for hvert lægemiddel vurderer fagudvalget, at effekten af upadacitinib og adalimumab er sammenlignelig vedr. effektmålet sygdomsaktivitet.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Effektmålet er opgjort ved deeffektområderne behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner samt en narrativ gennemgang af bivirkningsprofilen for hvert lægemiddel.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger. Der findes ikke studier, der beskriver, hvor stor en andel patienter der skal ophøre med behandling grundet uønskede

hændelser, før det er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point mellem grupperne.

██████████ i upadacitinib 15 mg-armen ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, hvilket var tilfældet for ██████████ i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab ophørte 7 ud af 500 patienter (██████████) behandlingen på grund af uønskede hændelser, hvilket var tilfældet for 3 ud af 293 patienter (██████████) i placeboarmen.

Andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var lav for begge lægemidler, og i studierne sås der ingen forskel til placebo. Der kunne ikke dokumenteres forskel mellem lægemidternes effekt.

Alvorlige infektioner

Udover behandlingsophør grundet uønskede hændelser ønses antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

██████████ patienter oplevede alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib 15 mg eller placebo i SELECT-AXIS 1. I studierne af adalimumab oplevede 1 ud af 229 (██████████) patienter alvorlige infektioner med adalimumab, mens ingen ud af 115 patienter (██████████) i placeboarmen oplevede alvorlige infektioner.

Antallet af hændelser var meget lavt, og der kunne ikke påvises forskel mellem hvert lægemiddel og placebo eller mellem lægemidlerne ved 12 ugers behandling.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilen tager udgangspunkt i lægemidternes produktresuméer, hvor bivirkningerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier [22,24]. Gennemgangen af bivirkningsprofilen i produktresuméet for upadacitinib tager udgangspunkt i kronisk leddegigt. EMA har vurderet, at sikkerhedsprofilen for patienter med aksial spondylartrit samlet set svarer til den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med kronisk leddegigt.

Upadacitinib

I de kliniske studier af upadacitinib var den hyppigste bivirkning infektioner. På tværs af de kliniske studier fik 19,5-27,4 % af patienterne infektioner svarende til 93,7 hændelser pr. 100 patientår. De hyppigst indberettede bivirkninger i de kliniske studier af kronisk leddegigt, psoriasisartrit og aksial spondylartrit var infektioner i de øvre luftveje (19,5 %), øget kreatinfosfokinase (CPK) i blodet (8,6 %), forhøjet alanintransaminase (4,3 %), bronchitis (3,9 %), kvalme (3,5 %), neutropeni (2,8 %), hoste (2,2 %), forhøjet aspartattransaminase (2,2 %) og hyperkolesterolemie (2,2 %).

Hypigheden af alvorlige infektioner i de placebokontrollerede studier over 12-14 uger var 1,2 % i de grupper, der fik upadacitinib mod 0,6 % i placebogrunder. Den samlede langsigtede forekomst af alvorlige infektioner i de grupper, der fik upadacitinib var 3,8 hændelser pr. 100 patientår. Den hyppigste alvorlige infektion var lungebetændelse.

Forekomsten af opportunistiske infektioner (herunder tuberkulose, herpes zoster (helvedes ild), svampeinfektion i mund eller spiserør og cryptokokkose (svampeinfektion startende i lungerne)) i de kliniske studier var 0,5 % for patienter, der modtog behandling med upadacitinib, mens den for patienter behandlet med placebo var 0,3 %.

I de kliniske studier havde patienter, der modtog upadacitinib 15 mg hyppigere forhøjede lipider sammenlignet med patienter, der modtog placebo (hyppigheden af patienter med total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L var hhv. 62 % og 31 %). 1,5 % og 2,1 % af patienter, der modtog upadacitinib 15 mg, havde forhøjede leverenzymmer (hhv. ALAT og ASAT) sammenlignet med 1,5 % og 0,7 % af patienter, der modtog placebo. Nedsatte neutrofilital ($< 1 \times 10^9$ celler/L) forekom hos 1,1 % af patienter ved behandling med upadacitinib sammenlignet med $< 0,1$ % af patienter, der modtog placebo.

Der er begrænset evidens fra mennesker, hvad angår upadacitinibs toksicitet mht. reproduktion. Der er ikke humane data for anvendelse hos gravide, som kan danne grundlag for et meningsfyldt risikoestimat. Dyrestudier har vist, at upadacitinib kan forårsage fosterskader (dog ved dosisækvivalenter mere end det dobbelte af human dosis), hvilket er baggrunden for, at lægemidlet er kontraindiceret under graviditet. Kvinder, der kan blive gravide, bør bruge sikker kontraception. Dyrestudier har ikke påvist en effekt på fertilitet ved behandling med upadacitinib [22].

Adalimumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem), kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte. Ved brug af adalimumab er der rapporteret om dødelige og livstruende infektioner (inkl. blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), hepatitis B-reaktivering og leverenzymforhøjelse. Dertil kan en øget risiko for malignt melanom og non-melanom hudkræft ikke udelukkes. Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske (blodmangel, leukopeni, herunder neutropeni, og pancytopeni), neurologiske (Guillain-Barré syndrom) og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmperforation, lungefibrose, Stevens-Johnson syndrom og dissemineret sklerose [36].

Øvrige overvejelser vedr. risiko for bivirkninger ved JAK-hæmmere

Medicinerådet har tidligere taget samlet stilling til sikkerheden af JAK-hæmmere indenfor kronisk leddegigt. Ud fra oplysninger offentliggjort af EMA og FDA har Medicinerådet fundet, at sikkerheden omkring JAK-hæmmere skal vurderes ud fra formodningen om, at utilsigtede hændelser, der er rapporteret for JAK-hæmmeren tofacitinib i studiet ORAL-Surveillance, også vil optræde i tilsvarende grad efter behandling med øvrige JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, som resultatet af en klasseeffekt. ORAL-Surveillance-studiet viste, at patienter med kronisk leddegigt, der blev behandlet med tofacitinib og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var mere tilbøjelige til at opleve en alvorlig

kardiovaskulær hændelse, såsom hjerteanfald, slagtilfælde eller død på grund af hjerte-kar-sygdom sammenlignet med patienter, der modtog behandling med en TNF-hæmmer. I tillæg var tofacitinib forbundet med en højere risiko for at udvikle kræft, for død (uanset årsag), for alvorlige infektioner og blodpropper i lunger og i dybe vener (venøs tromboemboli, VTE) [28]. EMAs sikkerhedskomite PRAC har efter en gennemgang af det tilgængelige sikkerhedsdata for tofacitinib og JAK-hæmmeren baricitinib bekræftet, at der er en øget sikkerhedsrisiko ved behandling med disse lægemidler. Komitéen anbefaler, at lægemidlerne kun anvendes til patienter ≥ 65 år, patienter med øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, som ryger eller tidligere har røget, eller som er i øget risiko for at udvikle kræft, hvis der ikke findes andre behandlingsmuligheder [27].

Ansøger har lavet en samlet opgørelse af forekomsten af kræft, VTE og alvorlige infektioner i direkte sammenlignende studier af upadacitinib og adalimumab (to studier af patienter med hhv. kronisk leddegigt og psoriasisartrit) eller upadacitinib og MTX (ét studie af patienter med kronisk leddegigt), hvor data for langtidsopfølgning var tilgængeligt. Gennemgangen af data kunne ikke påvise, at der var en øget risiko for VTE eller kræft undtagen non-melanom hudkræft (NMSC) ved behandling med upadacitinib i studierne, men der var en øget forekomst af NMSC sammenlignet med adalimumab og MTX. Gennemgangen viste også, at der var en øget forekomst af alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib sammenlignet med adalimumab og MTX. Ansøger har ikke lavet en opgørelse over kardiovaskulære hændelser i studierne.

Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålet bivirkninger kan den aggregerede værdi af upadacitinib sammenlignet med adalimumab ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler er forskellige, og begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Den indirekte sammenlignende analyse kunne ikke påvise en klinisk betydende forskel mellem adalimumab og upadacitinib for andelen af patienter, der ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser (absolut effektforskel -0,7 %-point) eller for andelen af patienter, der oplevede alvorlige infektioner (absolut effektforskel -0,4 %-point). Dog er opfølgningstiden på 12-14 uger for kort til at vurdere forekomsten af alvorlige infektioner, og gennemgangen af data med lang opfølgningstid viste, at der var en øget forekomst af alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib sammenlignet med adalimumab. Fagudvalget understreger, at dette er alvorligt for patienten.

Gennemgangen af data med lang opfølgningstid kunne ikke påvise, at der var en øget forekomst af VTE eller kræft undtagen NMSC. Hændelserne er dog generelt sjældne, og antallet af patienter i studierne var ikke tilstrækkeligt til at afkræfte, at der kan være en øget risiko for VTE eller kræft ved behandling med upadacitinib.

Det tilgængelige data ændrer ikke på fagudvalgets vurdering af risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft og VTE ved behandling med JAK-hæmmere herunder upadacitinib.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36 (Short Form-36). Fagudvalget ønsker data på subdomænet energi (vitality) og de to sammenfattede scorere for mental sundhed og fysiske komponenter, da disse betragtes som særligt vigtige parametre i patienternes livskvalitet.

Data for SF-36 blev ikke indsamlet i SELECT-AXIS 1, og ansøger har ikke indleveret data for livskvalitet. Af den publicerede artikel fremgår det, at livskvalitet i studiet blev målt ved det sygdomsspecifikke spørgeskema ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL), men der blev ikke anvendt et generisk spørgeskema vedr. livskvalitet. Livskvalitet blev ikke målt ved ASQoL i studierne af adalimumab. Værdien af upadacitinib sammenlignet adalimumab vedr. effektmålet livskvalitet kan derfor ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

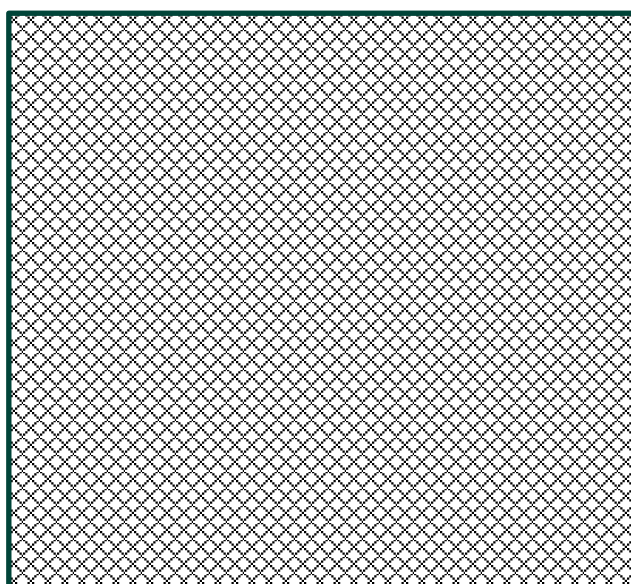
Behandlingsophør grundet manglende effekt

Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør på grund af manglende effekt et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig og mindre effektiv behandling. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er 10 %-point. Effektmålet er opgjort som andel patienter, der ophører behandlingen.

Andelen af patienter, der ophørte behandling var [REDACTED] ved behandling med upadacitinib, hvilket var tilfældet for [REDACTED] i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab ophørte 11 ud af 500 patienter ([REDACTED]) behandlingen, hvilket var tilfældet for 10 ud af 293 patienter ([REDACTED]) i placeboarmene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 4 nedenfor.

Der kunne ikke dokumenteres forskel mellem upadacitinib og adalimumab vedr. andelen af patienter, der ophørte behandling. Punkttestimatet for den absolutte forskel på [REDACTED] var under den fastsatte grænse for mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet var også mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og derfor har upadacitinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. andelen af patienter, der ophører behandling.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af Tabel 5.3, kan værdien af upadacitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. andelen af patienter, der ophører behandling, og den samlede værdi vedr. andelen af patienter, der ophører behandlingen, kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel patienter, der ophører behandlingen. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

5.2 Andre overvejelser

5.2.1 Effekt og sikkerhed af upadacitinib hos biologisk behandlingserfarne patienter

Medicinrådet har efterspurgt en narrativ gennemgang af data fra studiet SELECT-AXIS 2, der undersøger effekten af upadacitinib hos patienter med AS, der har haft utilstrækkelig effekt eller toksicitet ved behandling med en TNF-hæmmer, for at få belyst effekten af upadacitinib hos biologisk behandlingserfarne patienter med AS. Data fra studiet er endnu ikke publiceret og stammer fra ansøgers fortrolige clinical study report (CSR).

SELECT-AXIS 2 er randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie, der består af to separate studier under den samme protokol, som undersøgte effekten og sikkerheden af upadacitinib sammenlignet med placebo hos biologisk behandlingserfarne patienter, som havde AS (studie 1) eller nr-axSpA (studie 2). Patienter i studie 1 skulle være diagnosticeret med AS ifølge de modificerede New York kriterier for AS og have utilstrækkeligt respons til behandling med bDMARD. Patienter måtte ikke tidligere have modtaget behandling med JAK-hæmmere, og tidligere behandling med bDMARD skulle være vasket ud inden inklusion i studiet.

Patienter blev randomiseret 1:1 til upadacitinib 15 mg én gang dagligt (n=211) eller placebo (n=209) i 14 uger. Studiet var dobbeltblindet i 14 uger, hvorefter patienter kunne overgå til 15 mg upadacitinib PO dagligt i en 90 ugers open-label fase. Effektanalyser og sikkerhedsanalyser blev foretaget for alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis.

Baselinekarakteristika

Tabel 6.4. Baselinekarakteristika for patienter i SELECT-AXIS 2 for patienter med AS

	Placebo (n=209)	Upadacitinib 15 mg (n=211)
Alder, år (SD)	42,2 (11,8)	42,6 (12,4)
Mænd, antal (%)	158 (76 %)	153 (73 %)
Gennemsnitlig sygdomsvarighed fra diagnose, år (SD)	7,5 (7,5)	7,9 (7,5)
Patienter, der modtager NSAID ved baseline, antal (%)	163 (78 %)	163 (77 %)
Tidligere behandling med bDMARD, antal (%)		
En TNFi	158 (75,6)	154 (73,0)
En IL-17i	24 (11,5)	29 (13,7)
To tidligere bDMARDs	26 (12,4)	28 (13,3)
Ingen tidligere bDMARD	1 (9,5)	0
Årsag til bDMARD-behandlingsophør		
Intolerance (uden manglende effekt)	49 (23,4)	45 (21,3)
Manglende effekt (uden intolerance)	142 (67,9)	150 (71,1)
Manglende effekt på TNFi-behandling	118 (56,5)	123 (58,3)
Manglende effekt på IL-17i-behandling	24 (11,5)	27 (12,8)
Baseline-CRP, mg/mL, gennemsnit (SD)	14,5 (17,8)	15,8 (17,7)
Gennemsnitlig sygdomsrelateret score		
ASDAS (SD)	3,9 (0,8)	3,9 (0,8)
BASDAI (SD)	6,8 (1,3)	6,8 (1,3)

Effekt

Det primære effektmål i studiet var andelen af patienter, der opnåede ASAS40 ved uge 14. 44,5 % af patienter, der modtog behandling med upadacitinib 15 mg vs. 18,2 %, der modtog placebo, opnåede ASAS40 til dette tidspunkt (forskel: 26,4 %-point (95 % CI: 17,9; 34,9)). Andelen af patienter, der opnåede BASDAI50 var 43,1 % ved behandling med upadacitinib 15 mg vs. 16,7 % ved behandling med placebo (forskel: 26,4 %-point (95 %

CI: 18; 34,8)). Andelen af patienter, der opnåede ASDAS < 2,1 var 44,1 % ved behandling med upadacitinib 15 mg vs. 10,1 % af patienter, der modtog placebo (forskelle: 34,0 (95 % CI: 26,2; 41,8)).

Bivirkninger

Ansøger angiver, at bivirkningerne i SELECT-AXIS 2 var tilsvarende de bivirkninger, som er observeret for patienter med kronisk leddegigt, psoriasisartrit og bDMARD-naive patienter med AS. Bivirkningsdata er opgjort ved uge 14.

Andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser var 1,4 % ved behandling med placebo, mens ingen patienter, der modtog upadacitinib ophørte behandling på grund af uønskede hændelser. Andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser var 2,8 % ved behandling med upadacitinib vs. 0,5 % ved behandling med placebo. Forskellen var ikke statistisk signifikant (2,4 % (95 % CI: -0,1; 4,8)). [REDACTED] oplevede alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, mens [REDACTED] oplevede alvorlige infektioner ved behandling med placebo (absolut forskel: [REDACTED]).

Samlet for biologisk behandlingserfarne patienter

Størstedelen af patienterne i studierne har tidligere modtaget behandling med TNFi, men der indgår også patienter, som har modtaget behandling med IL-17 hæmmere, som også anvendes i dansk klinisk praksis. En mindre andel af patienterne har været i behandling med to forskellige bDMARDs. Størstedelen af patienterne har ophørt tidligere behandling med bDMARD på grund af manglende effekt. Dette svarer overens med populationen i dansk klinisk praksis.

Effektdata tyder på, at lidt færre patienter opnår ASAS40 og ASDAS < 2,1 sammenlignet med behandlingsnaive patienter, mens en større andel af patienter opnår BASDAI50. Baseret på klinisk erfaring er det forventeligt, at lidt færre behandlingserfarne patienter opnår respons sammenlignet med behandlingsnaive patienter. Dette stemmer overens med, hvad man ser i studier af andre biologiske lægemidler.

Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser og andelen af patienter, der ophørte behandling på grund af uønskede hændelser i SELECT-AXIS 2, var i overensstemmelse med resultaterne for biologisk behandlingsnaive patienter. Der var en større andel patienter, der oplevede alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib vs. placebo.

Fagudvalget vurderer samlet set, at upadacitinib også har effekt hos behandlingserfarne patienter. Fagudvalget understreger, at resultaterne er behæftet med usikkerhed, idet studiet endnu ikke er publiceret. Fagudvalget vurderer, at der også hos denne patientgruppe kan være en øget risiko for alvorlige infektioner, ligesom man må forvente, at bivirkninger, der tilskrives en klasseeffekt for JAK-hæmmere, også vil optræde i tilsvarende grad i denne patientgruppe.

5.3 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af upadacitinib sammenlignet med adalimumab til patienter med ankyloserende spondylitis kan ikke kategoriseres efter Medicinrådet metoder.

Der er ikke dokumenteret en forskel i lægemidlernes effekt på sygdomsaktivitet hos biologisk behandlingsnaive patienter med AS. De absolutte forskelle ved ASAS40 og BASDAI50 var ikke klinisk relevant forskellige ud fra punkttestimatet. Dog er resultaterne forbundet med usikkerhed jf. brede konfidensintervaller. Fagudvalget vurderer, at effekten af lægemidlerne er sammenlignelig. Ud fra supplerende data for biologisk behandlingserfarne patienter vurderer fagudvalget, at upadacitinib også har effekt hos denne patientgruppe.

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger forbundet med upadacitinib er værre end for adalimumab. Blandt andet er der en større risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, samtidig med at der er en formodning om en klasseeffekt for JAK-inhibitorer, der giver øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, død uanset årsag, alvorlige infektioner, blodpropper i lunger og VTE.

Grundet sikkerhedsprofilen vurderer fagudvalget, at upadacitinib ikke bør ligestilles med de lægemidler, som er nuværende førstevalg i klinisk praksis.

6. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.

7. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3. Tilgængelig fra: <https://www.regionh.dk/tilfagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/PatientinformationRygsoejlegigt.pdf>
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017; Tilgængelig fra: <https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/aksial-spondyloarthritis/>
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>
5. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [internet]. 1984;27(4):361–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780270401>
6. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Rinvoq [internet]. 2022 [citeret 27. september 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
7. Medicinrådet. Medicinrådet - lægemidler og indikationsudvidelser [internet]. 2022 [citeret 27. september 2022]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser?page=1&order=protocolasc&take=¤tpageid=1128&database=1095&secondary=&q=&tag=1125%3A2142&period=0>
8. Medicinrådet. Medicinrådet - igangværende vurderinger [internet]. 2022 [citeret 27. september 2022]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger?page=&order=&take=¤tpageid=1096&database=1096&secondary=&q=&tag=1125%3A2142&period=0>
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
11. DANBIO Dansk Reumatologisk Database. DANBIO sponsorreport 2020-2021 (fortrolig). 2021.
12. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - produktresumé. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_da.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). Upadacitinib - EPAR-PsA. 2021; Tilgængelig

fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf

14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Humira [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Humira [internet]. 2012. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu
16. Heijde D Van Der, Song I, Pangan AL, Deodhar A, Bosch F Van Den, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre . 2019;394(II 17). Tilgængelig fra: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673619325346.pdf?locale=en_US&searchIndex=
17. Deodhar A, Heijde D Van Der, Sieper J, Bosch F Van Den, Maksymowych WP, Kim H, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy : One-Year Results of a Double- - Blind , Placebo-Controlled Study and Label Extension. 2022;74(1):70–80.
18. Trial P, Heijde V Der, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2006;54(7):2136–46.
19. Heijde D Van Der, Wei JC, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Articles Ixekizumab , an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease- modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of. 2018;392:2441–51.
20. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab Significantly Reduces Both Spinal and Sacroiliac Joint Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2007;56(12):4005–14.
21. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft A, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of Magnetic Resonance Imaging – Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis , as Assessed by the. 2016;68(2):418–29.
22. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Ef fi cacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis : results of a randomised , controlled trial. 2014;587–94.
23. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann r. 2002;61.
24. Ørnbjerg LM, Linde L, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Askling J, et al. Predictors of ASDAS-CRP inactive disease in axial spondyloarthritis during treatment with TNF-inhibitors: Data from the EuroSpA collaboration. Semin Arthritis Rheum. 2022;56(August).
25. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and

ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology* [internet]. 2016;55(1):80–8. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev267>

26. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial s. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2014;16(4):R164. Tilgængelig fra: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4680>
27. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [internet]. 2022 [citeret 25. november 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg

Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Application for the assessment of Rinvoq for Ankylosing Spondylitis (AS)

Content

1.	Basic information	3
2.	Abbreviations	5
3.	Summary	7
4.	Literature search	8
	4.1 Relevant studies	8
	4.2 Main characteristics of included studies	9
5.	Clinical questions	27
	5.1 What is the value of upadacitinib compared to adalimumab in treatment-naive patients with ankylosing spondylitis (AS)	27
	5.1.1 Presentation of relevant studies	27
	5.1.2 Patient characteristics and study characteristics – summary and discussion.....	28
	5.1.3 Results per study.....	30
	5.1.4 Comparative analyses	34
	5.2 Narrative description of the efficacy of upadacitinib in bDMARD inadequate responders (IR) patients	37
	5.2.1 SELECT-AXIS 2 study design.....	37
	5.2.2 Baseline characteristics	38
	5.2.3 Safety assessment	40
	5.2.4 Efficacy	40
6.	References	42
7.	Appendices	44
	7.1 Literature search	44
	7.2 Main characteristics of included studies	48
	7.3 Results per study	49
	7.4 Results per PICO	58
	7.5 Forrest plots for comparative analysis, per outcome.	59

1. Basic information

Kontaktoplysninger	
Navn	Lars Eskildsen
Titel	Head of Market Access Denmark
Ansvarsområde	Forhandling /Sundhedsøkonomi
Telefonnummer	+45 4214-2855
E-mail	lars.eskildsen@abbvie.com
Navn	Emma Sabelström
Titel	Head of HEOR and HTA
Ansvarsområde	Health technology assessment and health economic outcomes research
Telefonnummer	+46 76-796 77 41
E-mail	emma.sabelstrom@abbvie.com
Navn	Jeanette Lagerlund
Titel	HEOR and HTA manager
Ansvarsområde	Sundhedsøkonomi/Klinisk værdering
Telefonnummer	+46 76 834 2301
E-mail	jeanette.lagerlund@abbvie.com

Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	Rinvoq
Generic name	Upadacitinib
Marketing authorization holder in Denmark	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
ATC code	L04AA44
Pharmacotherapeutic group	Janus kinase inhibitor (JAK)
Active substance(s)	Upadacitinib
Pharmaceutical form(s)	Prolonged-release tablet

Overview of the pharmaceutical

Mechanism of action	Upadacitinib is a selective and reversible JAK inhibitor. In human cellular assays, upadacitinib preferentially inhibits signaling by JAK1 or JAK1/3 with functional selectivity over cytokine receptors that signal via pairs of JAK2
Dosage regimen	The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	RINVOQ™ (upadacitinib) is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.
Other approved therapeutic indications	Treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) Treatment of Atopic Dermatitis Treatment of Psoriasis Arthritis
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Monotherapy
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each pack contains 28, 15mg prolonged-release tablets
Orphan drug designation	No

2. Abbreviations

AS	Ankylosing Spondylitis
ADA	Adalimumab
AE	Adverse Events
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
axSpA	axial SpA
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bdDMARD	biological disease-modifying antirheumatic drugs
CI	Confidence Interval
CRP	C-reactive protein
csDMARD	conventional synthetic Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs
CVD	Cardiovascular Disease
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DMC	Danish Medicines Council
DVT	Deep Vein Thrombosis
FAS	Full Analysis Set
FE	Fixed-Effects unadjusted model
FEA	Fixed Effects Adjusted model
GOL	Golimumab
HAQ-S	Healthy Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
hsCRP	high-sensitivity C-Reactive Protein
i.v.	Intravenously
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukin
IL-17i	IL-17A inhibitor
JAK	Janus Kinases
JAKi	JAK-inhibitor
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
mNYc	modified New York criteria
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NA	Not Applicable
NMA	Network Meta-Analysis
nr-axSpA	non-radiographic axSpA
NRS	Numeric Rating Scale
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PsA	Psoriatic Arthritis
QD	Once Daily
QoL	Quality of Life
SpA	Spondyloarthritis
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

TNF	Tumor Necrosis Factor
VAS	Visual analogue Scale
VTE	Venous Thromboembolic Events

3. Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a disease subgroup of Spondylarthritis (SpA). AS is associated with the formation of new bone (osteoproliferation) resulting in bone fusion and sclerosis of the sacroiliac joints, lumbar spine, and later the thoracic and cervical spine. (1) These structural changes result in chronic inflammation of the sacroiliac joints that will cause severe back pain and morning stiffness that usually lasts for a few hours. Bone fusion also results in skeletal/postural changes with subsequent physical impairment and potential immobility. Physical impairment affects patients' ability to carry out daily activities, such as walking and working, which have direct negative effect on social participation, psychological wellbeing, and quality of life (QoL). (1,2) The early age of onset, typically in the patient's thirties, is a critical factor affecting QoL, as AS manifests at a crucial age of educational, professional, and social development. (3,4)

Treatment of AS revolves around having effective treatments that prevent disease progression, eliminate pain, and improve patient QoL. (5) Despite the availability of current treatments, less than 27% of patients with AS reach ASAS partial remission when treated with TNF inhibitors for 12 weeks with more than 20% of these patients lose ASAS partial remission after approximately a year. (6) Loss of efficacy and adverse events combined with the early onset of symptoms in AS, leads to a risk of early depletion of the available treatment pool.

Upadacitinib is the first JAKi treatment in AS, with a fast onset of action, offering an entirely new mode-of-action and can be an additional effective tool for treating patients with AS. Additionally, unlike TNF-inhibitors and IL-17 inhibitors, upadacitinib offers a simple once a day oral administration. This simplifies the treatment routine for patients compared to treatments administered via infusions or injections and requires no training by health professionals to administer the treatment. Considering the impact of the COVID-19 pandemic on the health care system, a simple oral treatment can also provide an additional benefit with the reduced health care contact.

AbbVie has received a protocol from the Danish Medicines Council (DMC) which form the basis for this application. The protocol specifies that the application should evaluate the clinical added value of upadacitinib vs. adalimumab for bio-naïve patients with AS, including a cost and budget impact comparison. In addition, a narrative description of the efficacy of upadacitinib for bio-experienced patients was requested.

A literature search using the search strategy suggested by DMC identified 5 different studies of relevance for this application, but no study directly comparing upadacitinib and adalimumab in the bio-naïve population. In an indirect treatment comparison, upadacitinib demonstrate better point estimates compared to adalimumab for the majority of outcomes including ASAS40 and ASDAS<2.1. None of the analysis showed statistically significant difference and based on this upadacitinib is assumed to have the same clinical efficacy as adalimumab for bio-naïve patients with AS

Upadacitinib 15 mg was well tolerated in patients with AS. The proportion of patients with AEs was generally similar in the upadacitinib and placebo groups, and no new safety findings were observed compared with previous upadacitinib phase III RA studies. No serious infections, malignancies, herpes zoster, renal dysfunction, adjudicated major adverse cardiovascular events, venous thromboembolic events, or deaths were reported, and hemoglobin concentrations remained consistent throughout the study. The results from the comparative analyze between upadacitinib and adalimumab for the outcomes on safety suggest a favorable outcome for upadacitinib and the number of events are very low for both treatments.

In the ongoing study SELECT AXIS-2, upadacitinib is compared to placebo for bio-experienced patient with AS. Upadacitinib shows statistically significant better outcomes on ASAS40, BASDAI 50 and ASDAS≥2.1. The results were also clinically significantly better than placebo, using the DMC definition of least clinical difference. The safety

assessment included treatment-emergent AEs (TEAEs), laboratory assessments, and vital signs. The short-term and available long-term safety results show that upadacitinib was well-tolerated with results consistent with that observed in RA, PsA, and bDMARD-naïve AS upadacitinib clinical trial program also in the bDMARD-IR population.

4. Literature search

A literature search has been carried out; the search strategy used was as defined in the protocol. The search and selection process are detailed in Appendix 7.1.

4.1 Relevant studies

The five relevant studies included in the qualitative synthesis are listed in Table 1 below. The studies that were identified in the literature but excluded from the assessment are listed in Table 17.

Table 1. Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study
Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial., van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Everding A, Sui Y, Wang X, Chu AD, Sieper., J. Lancet. 2019 Dec.(7)	SELECT- AXIS 1	NCT03178487	October 24, 2017 May 31, 2022
Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Arthritis Rheum. 2006 Jul.	ATLAS	NCT00085644	January 2004 July 2009
Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP., Arthritis Rheum. 2007 Dec. (8)	M03- 606	NCT00195819	December 2003 June 2009
Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, Asmussen K, Hendricks O, Nørregaard J, Piil AD, Møller JM, Jurik AG, Balding L, Lambert RG, Sieper J, Østergaard M., Arthritis Rheumatol. 2016 Feb (9)	DANISH	NCT00477893	February 2006 January 2013
Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):587–94.	HUANG et al	-	

4.2 Main characteristics of included studies

The main characteristics of included studies are listed in Tables 2 – 7, one table per study.

Table 2. SELECT AXIS-1.

Main study characteristics SELECT-AXIS 1	
Trial name	Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial
NCT number	NCT03178487
Objective	The objective of the SELECT-AXIS 1 study was to assess the efficacy and safety of upadacitinib 15 mg once daily versus placebo in patients with active ankylosing spondylitis and previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs.
Publications – title, author, journal, year	<p>Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Everding A, Sui Y, Wang X, Chu AD, Sieper J. <i>Lancet</i>. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117.</p> <p>Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Ostor A, Combe B, Sui Y, Chu AD, Song IH. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. <i>Arthritis Rheumatol</i>. 2022 Jan;74(1):70-80.</p>
Study type and design	SELECT-AXIS 1 is a multicentre, randomised, doubleblind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2/3, two-period study of upadacitinib. Patients were enrolled from 62 sites in 20 countries.
Follow-up time	14-weeks. Visits at baseline and weeks 2, 4, 8, 12 and 14.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Participant with a clinical diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) and meeting the modified New York criteria for AS. Participant must have baseline disease activity as defined by having a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score ≥ 4 and a Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 - 10 numeric rating scale (NRS) at the Screening and Baseline visits. Participant has had an inadequate response to at least two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) over an at least 4-week period in total at maximum recommended or tolerated doses, or participant has an intolerance to or contraindication for NSAIDs as defined by the Investigator. If entering the study on concomitant methotrexate (MTX), leflunomide, sulfasalazine (SSZ), and/or hydroxychloroquine, participant must be on a stable dose of MTX (≤ 25 mg/week) and/or SSZ (≤ 3 g/day) and/or hydroxychloroquine (≤ 400 mg/day) or leflunomide (≤ 20 mg/day) for at least 28 days prior to the Baseline visit. A combination of up to two background conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) is allowed except the combination of MTX and leflunomide. If entering the study on concomitant oral corticosteroids, participant must be on a stable dose of prednisone (≤ 10 mg/day), or oral corticosteroid equivalents, for at least 14 days prior to the Baseline visit. If entering the study on concomitant NSAIDs, tramadol, combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone, and/or non-opioid analgesics, participant must be on stable dose(s) for at least 14 days prior to the Baseline visit. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prior exposure to any Janus kinase (JAK) inhibitor (including but not limited to tofacitinib, baricitinib, and filgotinib). Prior exposure to any biologic therapy with a potential therapeutic impact on spondyloarthritis (SpA).

Main study characteristics SELECT-AXIS 1

- Intra-articular joint injections, spinal/paraspinal injection(s), or parenteral administration of corticosteroids within 28 days prior to the Baseline visit. Inhaled or topical corticosteroids are allowed.
- Participant on any other DMARDs (other than those allowed), thalidomide or apremilast within 28 days or five half-lives (whichever is longer) of the drug prior to the Baseline visit.
- Participant on opioid analgesics (except for combination acetaminophen/codeine or acetaminophen/hydrocodone which are allowed) or use of inhaled marijuana within 14 days prior to the Baseline visit.
- Participant has a history of inflammatory arthritis of different etiology other than axial SpA (including but not limited to rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus, reactive arthritis, scleroderma, polymyositis, dermatomyositis, fibromyalgia), or any arthritis with onset prior to 17 years of age.
- Laboratory values meeting the following criteria within the Screening period prior to the first dose of study drug: serum aspartate transaminase > 2 × upper limit of normal (ULN); serum alanine transaminase > 2 × ULN; estimated glomerular filtration rate by simplified 4-variable Modification of Diet in Renal Disease formula < 40 milliliter (mL)/minute/1.73m²; hemoglobin < 10 gram/deciliter, total white blood cell count < 2,500/microliter (μL); absolute neutrophil count < 1,500/μL; absolute lymphocyte count < 800/μL; and platelet count < 100,000/μL.

Intervention Upadacitinib 15 mg, once daily, 93 patients
 Matching placebo, once daily, 94 patients

Baseline characteristics		Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg once daily (n=93)
	Men		69 (73%)
Women		25 (27%)	30 (32%)
Age, years		43.7 (12.1)	47.0 (12.8)
Body-mass index, kg/m²		26.9 (5.1)	26.6 (4.9)
Race			
	White	76 (81%)	79 (85%)
	Asian	16 (17%)	13 (14%)
	African American	2 (2%)	1 (1%)
Region			
	USA and Canada	10 (11%)	9 (10%)
	Western Europe	33 (35%)	30 (32%)
	Eastern Europe	34 (36%)	36 (39%)
	Asia*	14 (15%)	12 (13%)
	Australia and New Zealand	3 (3%)	6 (6%)
	HLA-B27 positive	73 (78%)	70 (75%)
	Duration since ankylosing spondylitis diagnosis, years	6.0 (6.8)	7.8 (10.6)
	Duration of ankylosing spondylitis symptoms, years	14.0 (9.9)	14.8 (11.6)
	Previous NSAID use	94 (100%)	92 (99%) [†]
	Concomitant NSAID use	81 (86%)	71 (76%)
	Concomitant csDMARD use	17 (18%)	13 (14%)
	Sulfasalazine	14 (15%)	8 (9%)
	Mesalazine	1 (1%)	1 (1%)
	Methotrexate	2 (2%)	4 (4%)

Main study characteristics SELECT-AXIS 1

	Hydroxychloroquine	0	1 (1%)
	Concomitant glucocorticoid use	12 (13%)	6 (6%)
	Back pain†	6.7 (1.8)	6.8 (1.8)
	Patient Global Assessment of disease activity§	6.8 (1.7)	6.6 (1.8)
	Inflammation¶	6.7 (1.9)	6.5 (2.0)
	ASDAS§	3.7 (0.7)	3.5 (0.8)
	BASDAI	6.5 (1.6)	6.3 (1.8)
	BASFI§	5.5 (2.2)	5.4 (2.4)
	BASMI	3.5 (1.5)	3.7 (1.5)
	MASES**	3.7 (2.7)	3.9 (2.8)
	SPARCC MRI spine score ††	11.9 (14.5)	10.4 (14.4)
	SPARCC MRI sacroiliac joint score ‡‡	5.4 (8.6)	7.9 (10.9)
	hsCRP, mg/L	11.7 (11.1)	9.6 (12.6)
	hsCRP >ULN	68 (72%)	67 (72%)
	ASQoL§	10.3 (4.7)	10.0 (5.3)
	WPAI overall work impairment§§	53.3 (24.6)	54.3 (28.1)
	ASAS Health Index§	8.2 (3.8)	8.6 (4.1)

Data are n (%) and mean (SD) unless noted otherwise. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug. ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score. SPARCC=Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein. ULN=upper limit of normal. ASQoL=ankylosing spondylitis quality of life score. WPAI=work productivity and activity impairment. ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society. *13 patients from Japan (seven in placebo; six in upadacitinib; the other 13 patients from Asia were from South Korea. †One patient did not have previous NSAID therapy due to contraindications to NSAID therapy (warfarin use due to history of deep venous thrombosis and pulmonary embolism approximately 10 years before entering the study). ‡92 in the upadacitinib group; back pain defined on a numerical rating scale (0–10) based on the following question, “What is the amount of back pain that you experienced at any time during the last week?” §91 in the upadacitinib group. ¶92 in the upadacitinib group; inflammation defined as mean of items 5 and 6 of the BASDAI. ||92 in the upadacitinib group. **Assessed in 55 in the placebo group; and 54 in the upadacitinib group with MASES >0 at baseline. ††81 in the placebo group; 84 in the upadacitinib group. ‡‡80 in the placebo group; 84 in the upadacitinib group. §§Assessed in 66 in the placebo group and 64 in the upadacitinib group who were employed at baseline

Primary and secondary endpoints

Primary outcome:

1. Percentage of Participants With Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 40 Response at Week 14.

Secondary outcome:

1. Change From Baseline in Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)
2. Change From Baseline in Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Score for the Spine
3. Percentage of Participants With Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 50 Response
4. Change From Baseline in Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) Score

Main study characteristics SELECT-AXIS 1

5. Percentage of Participants Achieving an Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Partial Remission
6. Change From Baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)
7. Change From Baseline in Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI[Lin])
8. Change From Baseline in Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)
9. Change From Baseline in Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Overall Work Impairment
10. Change From Baseline in ASAS Health Index (HI)
11. Percentage of Participants Achieving an ASAS 20 Response
12. Change From Baseline in SPARCC MRI Score for Sacroiliac Joints

Method of analysis

The full analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug, and patients were analyzed according to their assigned treatment group. Per- protocol analyses were also done, excluding patients with major protocol deviations. The safety analysis set included all patients who received at least one dose of study drug, and patients were analyzed according to the actual treatment received.

In the full analysis set, the primary endpoint was compared between the upadacitinib and the placebo group using the Cochran-Mantel-Haenszel test. Non-responder imputation was used for handling missing data. Similar analyses as for the primary endpoint were done for secondary efficacy binary endpoints, or continuous secondary efficacy endpoints, comparisons between the upadacitinib and the placebo groups were done using mixed-effect model for repeated measures with treatment group, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects and the corresponding baseline value and the stratification factor of screening hsCRP level as the covariates.

Subgroup analyses

NA

Table 3. ATLAS

Main study characteristics ATLAS

Trial name	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial
NCT number	NCT00085644
Objective	To evaluate the safety and efficacy of adalimumab 40 mg given every other week (eow) in subjects with active ankylosing spondylitis (AS) who have had an inadequate response to, or who are intolerant to, treatment with at least 1 nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and who may have also failed treatment with at least 1 disease-modifying antirheumatic drug (DMARD).
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Arthritis Rheum. 2006 Jul.
Study type and design	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Following a 2-week screening period, enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive adalimumab 40 mg every other week or placebo, respectively, for a 24-week period.
Follow-up time	24 weeks. Visits at weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24.
Population (inclusion and	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Subjects must be >= 18 years of age

Main study characteristics ATLAS

- exclusion criteria)**
- Meet Modified NY Criteria definition of ankylosing spondylitis (AS)
 - Have diagnosis of active AS based on protocol specified criteria
 - Inadequate response or intolerance to ≥ 1 nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
 - Be able and willing to learn to self-administer subcutaneous (SC) injections
- Exclusion Criteria:**
- Active tuberculosis, listeriosis, or hepatitis B, or any history of hepatitis C
 - History of demyelinating disease, multiple sclerosis, cancer, or lymphoproliferative disease
 - Previous anti-tumor necrosis factor therapy
 - Treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs - other than methotrexate, hydroxychloroquine, and sulfasalazine)
 - Treatment with intra-articular corticosteroid joint injections within 4 weeks of study dosing
 - Biologic or investigational therapy within 6 weeks of study dosing
 - Treatment with intravenous (IV) antibiotics within 30 days of study dosing
 - Treatment with oral antibiotics within 14 days of study dosing

Intervention Adalimumab 40 mg s.c., every other week, 208
 Matching placebo s.c., every other week, 107

Main study characteristics ATLAS

Baseline characteristics	Variable	Placebo (n = 107)	Adalimumab (n = 208)
	Male, no. (%)	79 (73.8)	157 (75.5)
	White, no. (%)	99 (92.5)	202 (97.1)
	Age, mean ± SD years	43.4 ± 11.32	41.7 ± 11.69
	Disease duration, mean ± SD years	10.0 ± 8.34	11.3 ± 9.99
	History of uveitis, no. (%)	27 (25.2)	68 (32.7)
	History of psoriasis, no. (%)	17 (15.9)	16 (7.7)
	History of IBD, no. (%)		
	Crohn's disease	1 (0.9)	6 (2.9)
	Ulcerative colitis	1 (0.9)	9 (4.3)
	History of peripheral arthritis, no. (%)	11 (10.3)	12 (5.8)
	HLA-B27 positive, no. (%)	85 (79.4)	163 (78.4)
	Patient's global assessment of disease activity, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.5 ± 2.0	6.3 ± 2.2
	Total back pain, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.7 ± 2.2	6.4 ± 2.1
	Inflammation (mean of questions 5 and 6 of the BASDAI), mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.7 ± 1.9	6.7 ± 2.0
	BASFI, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	5.6 ± 2.2	5.2 ± 2.2
	BASDAI, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.3 ± 1.7	6.3 ± 1.7
	CRP, mean ± SD mg/dl	2.2 ± 2.9	1.8 ± 2.2
	BASMI, mean ± SD (range 0–10)	4.2 ± 2.1	3.8 ± 2.2
	Chest expansion, mean ± SD cm	3.0 ± 1.9	3.4 ± 1.8
	MASES (range 0–13)		
	Mean ± SD score	6.7 ± 7.5	6.4 ± 6.8
	No. (%) with scores >0	81 (75.7)	152 (73.1)
	BAS-G, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.9 ± 1.9	6.8 ± 1.9
	Nocturnal pain, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	6.5 ± 2.4	6.1 ± 2.4
	Physician's global assessment of disease activity, mean ± SD cm (0–10-cm VAS)	5.8 ± 1.9	5.6 ± 1.9
	Swollen joint count (range 0–44 joints)		
	Mean ± SD (median)	1.4 ± 2.8 (0)	1.5 ± 3.3 (0)
	No. (%) with ≥1 swollen joint	44 (41.1)	75 (36.1)
	Tender joint count, mean ± SD (median) (range 0–46 joints)	5.6 ± 6.8 (3)	5.1 ± 7.4 (2)
	Concomitant DMARDs, no. (%)	22 (20.6)	40 (19.2)
	Sulfasalazine	15 (14.0)	26 (12.5)
	Methotrexate	8 (7.5)	20 (9.6)
	Leflunomide	1 (0.9)	0
	Concomitant oral corticosteroids, no. (%)	6 (5.6)	25 (12.0)
	Concomitant NSAIDs, no. (%)	84 (78.5)	166 (79.8)

* Patients were randomized at a ratio of 2:1 to receive treatment with 40 mg of adalimumab or placebo every other week for 24 weeks. IBD = inflammatory bowel disease; VAS = visual analog scale; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP = C-reactive protein; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (sum of the scores of the 5 individual items that are scored on a 0–2-point scale); MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; BAS-G = Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Primary and secondary endpoints

Primary outcome:

1. Number of Responders With a Reduction of Signs and Symptoms of Ankylosing Spondylitis (AS) as Measured With ASAS International Working Group Response Criteria (ASAS 20)
2. Mean Change in the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) Compared Against a Historical Control Group (Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study [OASIS]) Using the ANCOVA Model Adjusting for Baseline mSASSS Score

Secondary outcome:

1. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20
2. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 50
3. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 70
4. Mean Change in Patient's Global Assessment of Disease Activity in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260

Main study characteristics ATLAS

5. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Patient's Global Assessment of Disease Activity (an Individual Component of ASAS 20)
6. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
7. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in BASFI (an Individual Component of ASAS 20)
8. Mean Change in Total Back Pain Visual Analog Scale (VAS) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
9. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Total Back Pain (an Individual Component of ASAS 20)
10. Mean Change in Inflammation (Mean of BASDAI Questions 5 and 6) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
11. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Inflammation (Individual Component of ASAS 20) (Mean of BASDAI Questions 5 and 6)
12. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 20
13. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 50
14. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 70
15. Mean Change in BASDAI in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
16. Mean Change in C-Reactive Protein (CRP) (mg/dL) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
17. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 40
18. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis Ankylosing Spondylitis (ASAS)
19. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured by ASAS Partial Remission Response in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
20. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
21. Mean Change in Chest Expansion (CE) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
22. Mean Change in Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
23. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Global Index (BAS-G) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
24. Mean Change in Swollen Joint Count for 44 Joints (44 SJC) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
25. Mean Change From Baseline in the Tender Joint Count for 46 Joints (TJC 46) in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
26. Mean Change in Physician's Global Assessment of Disease Activity in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
27. Mean Change in Nocturnal Pain in Subjects With Adalimumab Exposure Through Week 260
28. Mean Change in the SF-36 Health Survey Index Physical Component Summary (PCS)
29. Number of Subjects With SF-36 Physical Component Summary (PCS) of Minimal Clinically Important Difference (MCID) Response
30. Mean Change in the SF-36 Health Survey Index Mental Component Summary (MCS)

Main study characteristics ATLAS

- 31. Number of Subjects With SF-36 Mental Component Summary (MCS) of Minimal Clinically Important Difference (MCID) Response
- 32. Mean Change in Health Utilities Index-3 (HUI-3)
- 33. Mean Change in the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)
- 34. Number of Subjects With Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) MCID Response (MCID <= -1.8 Points)
- 35. Number of Subjects Achieving the Patient Acceptable Symptoms State

Method of analysis Safety and efficacy analyses were performed on the intention-to-treat population, which was defined as all randomized patients who received at least 1 dose of the study medication. At least 90% power to detect a difference between a placebo response rate of 28% and an adalimumab response rate of 59% according to the ASAS20 at week 12, using a chi-square test with an alpha level of 0.05 (Type I error), was assumed to begin trial enrollment.

Subgroup analyses NA

Table 4. COAST-V

Main study characteristics COAST-V

Trial name Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis

NCT number NCT02696785

Objective To investigate the efficacy and safety of ixekizumab in patients with radiographic axial spondyloarthritis who have not been previously treated with bDMARDs.

Publications – title, author, journal, year Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial., van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, Van den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewé R, Zhao F, Krishnan E, Adams DH, Pangallo B, Carlier H; COAST-V study group. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.

Study type and design A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, active-controlled and placebo-controlled, trial with a 1-year duration, followed by an optional 2-year extension study. Patient enrolment and data collection occurred at 84 sites in 12 countries.

Follow-up time week 0 (baseline), 1, 2, 4, 8, 12, and 16 (primary endpoint)

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion Criteria:

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

Exclusion Criteria:

- Have total ankylosis of the spine.

Main study characteristics COAST-V

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

Intervention

s.c. Ixekizumab 80mg every other week (Q2W) or

s.c. Ixekizumab 80mg every 4 weeks (Q4W) or

s.c. Adalimumab 40mg every other weeks (Q2W)

or

s.c. matching placebo every other week (Q2W)

Patients assigned to ixekizumab treatment regimens were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive a starting dose of either 80 mg ixekizumab or 160 mg ixekizumab (two 80 mg injections) for the first dose at week 0.

Main study characteristics COAST-V

Baseline characteristics

	Placebo (n=87*)	Adalimumab Q2W (n=90)	Ixekizumab Q2W (n=83)	Ixekizumab Q4W (n=81)
Age, years	42.7 (12.0)	41.8 (11.4)	41.3 (11.2)	41.0 (12.1)
Sex				
Men	71 (83%)	73 (81%)	64 (77%)	68 (84%)
Women	15 (17%)	17 (19%)	19 (23%)	13 (16%)
Race				
White	52 (60%)	57 (63%)	52 (63%)	52 (64%)
Asian	28 (33%)	29 (32%)	25 (30%)	25 (31%)
Other	6 (7%)	4 (4%)	6 (7%)	4 (5%)
Mean weight, kg	79.9 (17.1)	78.2 (17.2)	76.6 (13.8)	77.6 (14.7)
<70	25 (29%)	29 (32%)	29 (35%)	24 (30%)
≥70	61 (71%)	61 (68%)	54 (65%)	57 (70%)
Mean age of onset of axial spondyloarthritis, years	26.4 (8.4)	26.5 (8.6)	25.8 (8.2)	25.4 (7.7)
Mean duration of symptoms since axial spondyloarthritis onset, years	16.6 (10.1)	15.6 (9.3)	15.8 (10.6)	15.8 (11.2)
Mean duration of disease since axial spondyloarthritis diagnosis, years	6.8 (7.6)	7.5 (7.5)	8.2 (9.0)	8.3 (9.6)
Number of patients positive for HLA-B27	76 (89%)	82 (91%)	75 (90%)	75 (93%)
Number of patients using NSAIDs at baseline	78 (91%)	83 (92%)	79 (95%)	72 (89%)
Use of conventional synthetic DMARDs at baseline	31 (36%)	32 (36%)	29 (35%)	33 (41%)
Sulfasalazine	23 (27%)	25 (28%)	25 (30%)	24 (30%)
Methotrexate	8 (9%)	8 (9%)	4 (5%)	9 (11%)
Mean patient global assessment of disease activity numeric rating score	7.1 (1.7)	7.1 (1.7)	7.1 (1.6)	6.9 (1.5)
Mean CRP concentration, mg/L	16.0 (21.0)	12.5 (17.6)	13.4 (15.3)	12.2 (13.3)
Number of patients with CRP concentration >5 mg/L	60 (70%)	52 (58%)	55 (66%)	52 (64%)
Mean disease-related scores				
ASDAS	3.9 (0.7)	3.7 (0.8)	3.8 (0.8)	3.7 (0.7)
BASDAI	6.8 (1.2)	6.7 (1.5)	6.7 (1.6)	6.8 (1.3)
BASFI	6.4 (1.9)	6.1 (2.1)	6.3 (2.1)	6.1 (1.8)
ASAS Health Index	8.1 (3.5)	8.2 (3.7)	8.4 (3.6)	7.5 (3.3)
SF-36 PCS	32.0 (8.3)	33.5 (8.3)	34.1 (7.6)	34.0 (7.5)
MRI SPARCC spine	15.8 (21.2)	20.0 (28.4)	16.6 (23.8)	14.5 (20.6)
MRI SPARCC sacroiliac joint	5.0 (9.6)	4.7 (11.2)	6.4 (10.9)	4.5 (9.1)

Primary and secondary endpoints

Primary endpoint:

1. Number of Participants Meeting the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) ASAS20 Response Criteria

Secondary endpoint:

2. Number of Participants Meeting the ASAS20 Response Criteria
3. Number of Participants Meeting the ASAS40 Response Criteria
4. Number of Participants Meeting the ASAS40 Response Criteria
5. Number of Participants Meeting the ASAS5/6 Response Criteria
6. Number of Participants Meeting the ASAS5/6 Response Criteria
7. Number of Participants With ASAS Partial Remission
8. Number of Participants With ASAS Partial Remission
9. Change From Baseline in Patient Global Assessment of Disease Activity

Main study characteristics COAST-V

10. Change From Baseline in Patient Global Assessment of Disease Activity
11. Change From Baseline in Total Back Pain Score
12. Change From Baseline in Total Back Pain Score
13. Change From Baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Score
14. Change From Baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Score
15. Change From Baseline in Inflammation Score
16. Change From Baseline in Inflammation Score
17. Number of Participants Meeting the Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI) BASDAI50 Response Criteria
18. Number of Participants Meeting the Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI) BASDAI50 Response Criteria
19. Change From Baseline in High-sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)
20. Change From Baseline in High-sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)
21. Change From Baseline in 36-item Short Form Questionnaire Version 2 (SF-36v2) Physical Component Summary Score
22. Change From Baseline in 36-item Short Form Questionnaire Version 2 (SF-36v2) Physical Component Summary Score

Method of analysis Efficacy and health outcomes during the masked treatment dosing period were analysed for all patients according to the treatment to which they were randomly assigned (intention-to-treat population). A graphical multiple testing strategy was used for primary and major secondary objectives for both ixekizumab Q2W and ixekizumab Q4W treatment groups compared with placebo to control for overall family-wise type I error at a 2-sided α level of 0.05

Subgroup analyses NA

Table 5. Pedersen 2016

Main study characteristics Pedersen 2016 (DANISH)

Trial name Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods

NCT number NCT00477893

Objective To investigate changes in magnetic resonance imaging (MRI)-assessed inflammation and structural lesions in the sacroiliac (SI) joints during treatment with adalimumab versus placebo.

Publications – title, author, journal, year Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods., Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, Asmussen K, Hendricks O, Nørregaard J, Piil AD, Møller JM, Jurik AG, Balding L, Lambert RG, Sieper J, Østergaard M., Arthritis Rheumatol. 2016 Feb

Study type and design Double-blind, placebocontrolled trial where patients with spondyloarthritis were randomized to receive subcutaneous injections of either adalimumab 40 mg (n525) or placebo (n527) every other week for 12 weeks. MRI of the SI joints was performed and the images were assessed independently in a blinded manner using the modified Berlin and the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) MRI scores for inflammation and structural lesions of the SI joints.

Follow-up time 24 weeks. Visits at weeks 0, 12, and 24.

Main study characteristics Pedersen 2016 (DANISH)

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of spondylarthritis according to the European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) criteria • Clinical active disease, defined as a BASDAI score > 4 despite concurrent NSAID therapy • Presence of sacroiliitis on conventional radiography or MRI. • Among other issues: Age >18 years; adequate birth control; no contraindications for anti-TNFα-therapy, no previous TNFα-antagonists <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous TNFα inhibitor therapy • Treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs within 4 weeks before screening • Oral, intraarticular, intramuscular or intravenous glucocorticoid within 4 weeks before screening • Pregnancy or lactation • HIV, hepatitis B or C, tuberculosis, other infections • Malignancies • Other serious concomitant diseases (uncontrolled/severe kidney, liver, haematological, gastrointestinal, endocrine, cardiovascular, pulmonary, neurological or cerebral disease (including demyelinating disease)) • Contraindications to anti-TNFα-therapy • Contraindications to MRI
--	--

Intervention	<p>Adalimumab 40 mg s.c., every other week, 25</p> <p>Matching placebo s.c., every other week, 27</p>
---------------------	---

Baseline characteristics	Adalimumab (n = 25)	Placebo (n = 27)
Clinical characteristic		
Male sex	21 (77.8)	19 (76.0)
Age, mean \pm SD years	39.6 \pm 12.4	37.5 \pm 9.4
Symptom duration, mean \pm SD years	10.9 \pm 10.8	8.2 \pm 8.1
HLA-B27 positive	24 (96.0)	19 (79.2)
BASDAI, mean \pm SD (0–100 scale)	60 \pm 14	61 \pm 19
ASDAS, mean \pm SD	4.45 \pm 1.04	4.40 \pm 1.13
C-reactive protein, mean \pm SD mg/liter	15 \pm 14	16 \pm 27
Fulfillment of modified New York criteria	23 (92)	2 (81.5)
MRI-assessed inflammation and structural lesions, Berlin method/SPARCC method		
Inflammation score, mean \pm SD	2.2 \pm 3.4/6.3 \pm 9.1	4.4 \pm 5.4/10.6 \pm 12.2
Inflammation score \geq 1	14 (56.0)/14 (56.0)	20 (74.1)/19 (70.3)
Fatty lesion score, mean \pm SD	14.6 \pm 6.8/18.4 \pm 16.2	11.7 \pm 6.6/13.0 \pm 13.8
Fatty lesion score \geq 1	25 (100)/22 (88.0)	27 (100)/22 (81.5)
Erosion score, mean \pm SD	3.0 \pm 2.4/1.5 \pm 2.5	3.1 \pm 1.9/3.4 \pm 5.1
Erosion score \geq 1	17 (68.0)/13 (52.0)	23 (85.2)/15 (55.6)
Sclerosis score, mean \pm SD	0.8 \pm 1.0/NA	1.2 \pm 0.9/NA
Sclerosis score \geq 1	11 (44.0)/NA	18 (66.7)/NA
Backfill score, mean \pm SD	NA/6.4 \pm 6.2	NA/4.7 \pm 4.6
Backfill score \geq 1	NA/20 (80.0)	NA/21 (80.0)
Ankylosis score, mean \pm SD	0.8 \pm 0.9/6.4 \pm 6.2	0.6 \pm 0.9/4.8 \pm 7.4
Ankylosis score \geq 1	12 (48.0)/16 (51.9)	10 (37.0)/11 (40.7)

* Except where indicated otherwise values are the number (%) of patients. Treatment group differences were analyzed by chi-square tests or independent *t*-tests, as appropriate. No significant differences were observed. MRI = magnetic resonance imaging; SPARCC = SpondyloArthritis Research Consortium of Canada; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; NA = not applicable.

Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduction in BASDAI of 20 mm or 50% <p>Secondary outcome:</p> <p>NA</p>
--	--

Main study characteristics Pedersen 2016 (DANISH)

Method of analysis	The analyses were performed in the intent-to-treat population. Before the data analyses, the last observation was carried forward for missing data (17 [8.2%] of 208 MRI scores), e.g., for patients who were excluded during the study. Statistical analyses included chi-square tests, independent t-tests, and paired t-tests. Furthermore, univariate general linear models (analysis of covariance) were used to assess the effect of treatment (adalimumab versus placebo) from week 0 to week 12.
Subgroup analyses	NA

Table 6. Huang 2014

Main study characteristics Huang 2014

Trial name	Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial
NCT number	NCT01114880
Objective	To evaluate the safety and efficacy of adalimumab versus placebo in Chinese patients with AS who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 NSAID.
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial., Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL., Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):587-94. doi:
Study type and design	A placebo-controlled, double-blind, randomised, phase III trial. Following a screening period of up to 4 weeks, participants were centrally randomised using an interactive voice response or web-based system in a 2:1 ratio to receive adalimumab 40 mg or matching placebo subcutaneously every other week (EOW) during a 12-week double-blind phase. Followed by a 12-week open-label phase, during which all patients received open-label adalimumab 40 mg EOW.
Follow-up time	Week 0, 2 and 4 and every 4 weeks thereafter through the end of the open-label treatment phase
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age 18 through 65 years • Has a diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) based on the Modified New York Criteria • Has active AS, as defined by fulfillment of at least 2 of the following 3 conditions at both Screening and Baseline visits: <ul style="list-style-type: none"> ○ BASDAI score at least 4 cm ○ Total back pain on a visual analog scale (VAS) at least 40 mm ○ Morning stiffness at least 1 hr • Has inadequate response to or intolerance to one or more non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as defined by the Investigator <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has total spinal ankylosis (bamboo spine) • Has undergone spinal surgery or joint surgery involving joints assessed within 2 months prior to Baseline • Has extra-articular manifestations (i.e., psoriasis, uveitis, inflammatory bowel disease) that is not clinically stable, as defined by the Investigator’s best clinical judgment, for at least 28 days prior to Baseline • Has received intra-articular joint injection(s), spinal or paraspinal injection(s) with corticosteroids within 28 days prior to Baseline

Main study characteristics Huang 2014

- Has prior exposure to any biologic therapy with potential therapeutic impact on AS, including anti-TNF (tumor necrosis factor) therapy

Intervention S.c. Adalimumab 40mg every other week (EOW)
or
S.c Matching Placebo EOW

Baseline characteristics

Table 1 Patient demographics and baseline clinical characteristics

Characteristic	Placebo (N=115)	Adalimumab (N=229)
Male, n (%)	95 (82.6)	185 (80.8)
Mean (SD) age, years	29.6 (7.5)	30.1 (8.7)
Weight, mean (SD), kg	65.4 (13.2)	63.3 (12.4)
Duration of AS symptoms, mean (SD), years	7.7 (4.7)	8.1 (6.0)
Duration since AS diagnosis, mean (SD), years	3.0 (3.2)	3.0 (3.8)
HLA-B27 positive, n (%)	109 (94.8)	219 (95.6)
History of uveitis, n (%)	5 (4.3)	5 (2.2)
History of psoriasis, n (%)	0	1 (0.4)
History of inflammatory bowel disease, n (%)	0	1 (0.4)
Concomitant DMARDs at baseline, n (%)	70 (60.9)	134 (58.5)
Sulfasalazine, n (%)	65 (56.5)	120 (52.4)
Methotrexate, n (%)	25 (21.7)	52 (22.7)
Concomitant systemic corticosteroids at baseline, n (%)	5 (4.3)	8 (3.5)
Concomitant NSAIDs at baseline, n (%)	90 (78.3)	182 (79.5)
Baseline disease activity variables, mean (SD) unless otherwise specified		
BASDAI, cm	6.2 (1.4)	6.0 (1.4)
ASDAS	3.7 (1.0)	3.7 (0.9)
ASDAS disease state category,* n (%)		
Inactive (<1.3)	0	0
Moderate (1.3 to <2.1)	10 (8.7)	6 (2.6)
High (2.1 to ≤3.5)	36 (31.3)	73 (31.9)
Very high (>3.5)	69 (60.0)	150 (65.5)
PGA (0–10 VAS), cm	6.5 (1.4)	6.3 (1.3)
PTGA (0–10 VAS), cm	6.6 (1.9)	6.4 (1.9)
Total back pain (0–10 VAS), cm	6.7 (1.6)	6.8 (1.5)
BASFI (0–10 VAS), cm	4.4 (2.3)	4.3 (2.3)
Inflammation/morning stiffness,† cm	5.9 (2.0)	5.7 (2.0)
MASES	1.5 (2.1)	1.8 (2.3)
MASES >0, n (%)	71 (61.7)	138 (60.3)
hs-CRP, mg/ml	23.0 (30.0)	22.4 (24.0)
Elevated hs-CRP, n (%)	81 (70.4)	176 (76.9)
Chest expansion, cm	4.3 (1.8)	4.2 (2.0)
BASMI _{6a}	3.4 (1.5)	3.4 (1.4)
Nocturnal pain (0–10 VAS), cm	6.4 (2.1)	6.4 (2.0)
Patient's global assessment of pain (0–10 VAS), cm	6.5 (2.0)	6.5 (1.8)
Swollen joint count (44 joints)	0.2 (0.8)	0.2 (0.7)
Swollen joint count >0, n (%)	15 (13.0)	25 (10.9)
Tender joint count (46 joints)	1.4 (2.3)	1.5 (3.0)
Tender joint count >0, n (%)	53 (46.1)	111 (48.5)
BAS-G (0–10 VAS), cm	6.2 (2.0)	6.2 (1.9)
Baseline HRQoL variables, mean (SD)		
HAQ-S total score	0.9 (0.6)	1.0 (0.5)
SF-36 physical component score	32.2 (6.7)	33.8 (7.0)
SF-36 mental component score	35.0 (10.6)	36.2 (10.7)
WPAI-SHP Activity Impairment	61.0 (21.0)	58.8 (21.7)
WPAI-SHP Overall Work Impairment‡	67.5 (24.6)	60.0 (25.3)

Primary and secondary endpoints

Primary endpoint:

1. Number of Participants Meeting the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) ASAS20 Response Criteria

Secondary endpoint:

2. Number of Participants Meeting the ASAS20 Response Criteria
3. Number of Participants Meeting the ASAS40 Response Criteria
4. Number of Participants Meeting the ASAS40 Response Criteria
5. Number of Participants Meeting the ASAS5/6 Response Criteria
6. Number of Participants Meeting the ASAS5/6 Response Criteria
7. Number of Participants With ASAS Partial Remission
8. Number of Participants With ASAS Partial Remission
9. Change From Baseline in Patient Global Assessment of Disease Activity

Main study characteristics Huang 2014

10. Change From Baseline in Patient Global Assessment of Disease Activity
11. Change From Baseline in Total Back Pain Score
12. Change From Baseline in Total Back Pain Score
13. Change From Baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Score
14. Change From Baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Score
15. Change From Baseline in Inflammation Score
16. Change From Baseline in Inflammation Score
17. Number of Participants Meeting the Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI) BASDAI50 Response Criteria
18. Number of Participants Meeting the Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI) BASDAI50 Response Criteria
19. Change From Baseline in High-sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)
20. Change From Baseline in High-sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)
21. Change From Baseline in 36-item Short Form Questionnaire Version 2 (SF-36v2) Physical Component Summary Score
22. Change From Baseline in 36-item Short Form Questionnaire Version 2 (SF-36v2) Physical Component Summary Score

Method of analysis Analysis of the primary endpoint was conducted for various subgroups to assess the impact of baseline variables on treatment response. A logistic model with treatment and a prespecified subgroup in the model was performed to assess the treatment by subgroup interaction. If the treatment by subgroup interaction was significant ($p \leq 0.10$), then treatment effect was assessed for components of the subgroup. For the primary endpoint and other categorical variables, a non-responder imputation approach was done at week 12 for missing data. Patients without data at week 12 were treated as non-responders. For continuous variables at week 12, missing data were imputed using the last observation carried forward. Differences from baseline between adalimumab and placebo groups were compared using an analysis of covariance method, adjusting for the baseline score.

Subgroup analyses

Table 7. M03-606

Main study characteristics M03-606

Trial name	Adalimumab Significantly Reduces Both Spinal and Sacroiliac Joint Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
NCT number	NCT00195819
Objective	To compare the efficacy of adalimumab versus placebo in reducing spinal and sacroiliac (SI) joint inflammation, by magnetic resonance imaging (MRI) in patients with active ankylosing spondylitis (AS).
Publications – title, author, journal, year	Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study., Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Arthritis Rheum. 2007 Dec.
Study type and design	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Patients (n=82) received 40 mg adalimumab or placebo every other week during an initial 24-week double-blind period.
Follow-up time	52 weeks. Visits at weeks 0, 12, and 52.

Main study characteristics M03-606

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion Criteria:

- Subject was age 18 or older and in relatively good health (Investigator discretion) with a recent stable medical history.
- Subject met the definition of AS based on the Modified New York Criteria.
- Subject had an inadequate response to or intolerance to one or more NSAIDs as defined by the Investigator

Exclusion Criteria:

- Subject had previously received anti-TNF therapy.
- Subject considered by the investigator, for any reason, to be an unsuitable candidate for the study
- Female subject who is pregnant or breast-feeding or considering becoming pregnant

Intervention

Adalimumab 40 mg s.c., every other week, 38

Matching placebo s.c., every other week, 44

Baseline characteristics	Placebo (n = 44)	Adalimumab (n = 38)
Male, %	81.8	76.3
Age, years	40.0 ± 10.9	41.9 ± 11.1
HLA-B27 positive, %	81.8	86.8
Disease duration, years	12.1 ± 8.7	14.5 ± 9.0
BASDAI score (range 0–10)	6.5 ± 1.6	6.2 ± 1.7
BASFI score (range 0–10)	5.6 ± 2.2	5.3 ± 2.0
Total back pain, VAS (range 0–100)	71.7 ± 14.8	67.2 ± 16.7
Patient's global assessment, VAS (range 0–100)	67.8 ± 19.1	66.1 ± 18.9
usCRP, mg/dl (normal 0.007–0.494)	2.3 ± 2.6	1.8 ± 1.7
Spine SPARCC score	19.9 ± 19.8	16.0 ± 15.6
Spine SPARCC score >0, no. (%)	41 (93.2)	37 (97.4)
Sacroiliac joint SPARCC score	7.5 ± 10.0	5.7 ± 9.0
Sacroiliac joint SPARCC score >0, no. (%)	29 (65.9)	24 (63.2)

* Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD. BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS = visual analog scale; usCRP = ultrasensitive C-reactive protein; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Primary and secondary endpoints

Primary outcome:

1. Number of Subjects With a Reduction in Signs and Symptoms as Measured by Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20 Response at Week 12
2. Mean Change in the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) Compared Against a Historical Control Group

Secondary outcome:

1. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Patient's Global Assessment of Disease Activity
2. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) in Subjects With Adalimumab Exposure
3. BASFI (an Individual Component of ASAS 20)
4. Mean Change in Total Back Pain Visual Analog Scale (VAS) in Subjects With Adalimumab Exposure
5. Total Back Pain (an Individual Component of ASAS 20)
6. Mean Change in Inflammation (Mean of BASDAI Questions 5 and 6) in Subjects With Adalimumab Exposure
7. Inflammation (Individual Component of ASAS 20) (Mean of BASDAI Questions 5 and 6)
8. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 20

Main study characteristics M03-606

9. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 50
10. Number of Subjects With a Reduction of Signs and Symptoms as Measured in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 70
11. Mean Change in BASDAI in Subjects With Adalimumab Exposure
12. Mean Change in C-Reactive Protein (CRP) (mg/dL) in Subjects With Adalimumab Exposure
13. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) 40
14. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured in Assessments of Ankylosing Spondylitis Ankylosing Spondylitis (ASAS) 5/6
15. Number of Subjects With a Disease Controlling Clinical Response From Adalimumab as Measured in Partial Remission Response in Subjects With Adalimumab Exposure
16. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)
17. Mean Change in Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (EDASMI)
18. Mean Change in Chest Expansion (CE)
19. Mean Change in Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)
20. Mean Change in the Bath Ankylosing Spondylitis Global Index (BAS-G)
21. Mean Change in Swollen Joint Count for 44 Joints (44 SJC)
22. Mean Change From Baseline in the Tender Joint Count for 46 Joints (TJC 46)
23. Mean Change in Physician's Global Assessment of Disease Activity
24. Mean Change in Nocturnal Pain
25. Mean Change in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale
26. Mean Change in the SF-36 Health Survey Index Physical Component Summary [PCS]
27. Number of Subjects With SF-36 Physical Component Summary (PCS) of Minimal Clinically Important Difference (MCID) Response
28. Mean Change in the SF-36 Health Survey Index Mental Component Summary [MCS]
29. Number of Subjects With SF-36 Mental Component Summary (MCS) of Minimal Clinically Important Difference (MCID) Response
30. Mean Change in Health Utilities Index-3 (HUI-3)
31. Mean Change in the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)
32. Number of Subjects With Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) MCID Response (MCID <= -1.8 Points)
33. Number of Subjects Achieving the Patient Acceptable Symptoms State
34. Mean Change From Baseline in Serum Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3)
35. Mean Change From Baseline in Urine Type II Collagen C Telopeptide (CTX-II) in Subjects Treated With Any Dose of Adalimumab
36. Mean Change From Baseline in Serum Type I Collagen N-telopeptide (NTx) in Subjects Treated With Any Dose of Adalimumab
37. Mean Change in Spinal Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (S.P.A.R.C.C.) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Index of Disease Activity Score
38. Mean Change in Sacroiliac (SI) Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (S.P.A.R.C.C.) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Index of Disease Activity Score

Method of analysis

To detect a difference of 31 percentage points in the ASAS20 response at week 12 with 80% power using Pearson's chisquare test, 39 patients were randomized to each treatment group. Because the SPARCC scores were secondary end points of the overall study, there was no a priori power calculation for the MRI subanalysis. An intent-to-treat analysis

Main study characteristics M03-606

was used for analyses of the SPARCC scores, and all patients with at least 1 baseline MRI were included. The mean of the 2 readers' SPARCC scores was used for all analyses of continuous variables. All statistical tests were 2-sided and comparisons were performed with $\alpha=0.05$.

Subgroup analyses	NA
--------------------------	----

5. Clinical questions

5.1 What is the value of upadacitinib compared to adalimumab in treatment-naive patients with ankylosing spondylitis (AS)

5.1.1 Presentation of relevant studies

SELECT-AXIS 1 – upadacitinib vs placebo (10)

The efficacy and safety of upadacitinib 15 mg QD in AS was evaluated in the phase II/III study SELECT AXIS-1 (NCT03178487), which is a multi-center, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, two-period study in patients with active AS. Study subjects (n=187) were previously untreated with bDMARDs and had inadequate response to at least two or intolerance or contraindication to NSAIDs.

The study was separated into two periods, the first period involved patients either taking oral upadacitinib 15 mg once daily or matching placebo for a 14-week period. Study visits occurred at baseline and at weeks 2, 4, 8, 12, and 14. Patients who completed period 1 were eligible to enter period 2, an ongoing 90-week, open-label extension that evaluated the long-term safety and efficacy of upadacitinib 15 mg. The full analysis set (FAS) included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug, and patients were analyzed according to their assigned treatment group.

ATLAS – adalimumab vs placebo (11)

The efficacy and safety of adalimumab 40 mg given every other week (eow) was primarily evaluated in the ATLAS study (NCT00085644) which is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with active AS. Subjects (n=315) included in the study were to have had an inadequate response to, or be intolerant to, treatment with at least 1 nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and may also have failed treatment with at least 1 disease-modifying antirheumatic drug (DMARD).

After a 2-week screening period, enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive adalimumab 40 mg every other week or placebo, respectively, for a 24-week period. Study visits occurred at baseline and at weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24. Following the initial 24-week period, patients were eligible to receive open-label treatment with adalimumab at the same dosage for up to an additional 80 weeks.

M03-606 – adalimumab vs placebo (12)

M03-606 (NCT00195819) is a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with the objective to compare the efficacy of adalimumab versus placebo in reducing spinal and sacroiliac (SI) joint inflammation, by magnetic resonance imaging (MRI) in patients with active ankylosing spondylitis (AS). Subjects met the definition of AS based on the Modified New York Criteria and had an inadequate response to or intolerance to one or more NSAIDs.

Patients (n=82) received 40 mg adalimumab or placebo every other week during an initial 24-week double-blind period. Study visits occurred at baseline and at weeks 2, 4 every four weeks through week 24 and then every 6 weeks through week 52. After week 24, all patients began to receive 40 mg adalimumab every other week. Patients were followed up to 5 years.

Pedersen 2016 (DANISH) - adalimumab vs placebo (9)

The Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondylarthritis (the so called DANISH- study) is a randomized, double-blind, placebo- controlled trial with the objective to investigate changes in magnetic resonance imaging (MRI)-assessed inflammation and structural lesions in the sacroiliac (SI) joints during treatment with adalimumab versus

placebo. The study included study subjects with spondylarthritis and clinical active disease (defined as a BASDAI score > 4 despite concurrent NSAID therapy), with presence of sacroiliitis on conventional radiography or MRI and no previous TNF-antagonists. Before inclusion patients should have been treated with at least 2 different NSAIDs, without sufficient efficacy.

Patients (n=52) were randomized to receive subcutaneous injections of either adalimumab 40 mg or placebo every other week for 12 weeks. After the 12 weeks patients treated with placebo was switched to adalimumab, and all patients were followed for a total of 48 weeks. Visits occurred at weeks 0, 12, and 24 and 48.

Huang 2014 – adalimumab vs placebo (13)

Adalimumab is compared with placebo, both administered subcutaneously every other week, in a placebo-controlled, double-blind, randomized, phase III trial (NCT01114880). The study included subjects (n=344) with active AS and who had an inadequate response or were intolerant to ≥ 1 NSAID. Patients with previous exposure to TNF inhibitor were excluded from the study.

The study started with a 12-week double-blind phase which was followed by a 12-week open-label phase, during which all patients received open-label adalimumab 40 mg every other week. Efficacy and safety assessments were performed at weeks 0, 2 and 4 and every 4 weeks thereafter through the end of the open-label treatment phase. A final follow-up visit for safety assessment was conducted 70 days after the last dose of study drug.

COAST-V – ixekizumab vs adalimumab and placebo (14)

COAST-V is a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with the objective to compare two doses of ixekizumab, adalimumab and placebo. The study included study subjects with a diagnosis of AS, with active disease and inadequate response to ≥ 2 NSAIDs or a history of intolerance to NSAIDs. Patients with prior or current treatment with bDMARDs were excluded.

Patients (n= were randomized at a 1:1:1:1 ratio to receive 80 mg ixekizumab every two weeks (Q2W) or every four weeks (Q4W), 40 mg adalimumab Q2W (active reference arm), or placebo Q2W for 16 weeks. Study visits occurred during screening and at Week 0 (baseline), 1, 2, 4, 8, 12, and 16. At week 16, patients entered an extended period (Weeks 16 to 52), where patients in the placebo or adalimumab groups were randomly reassigned to receive one of the two ixekizumab dosing regimens.

5.1.2 Patient characteristics and study characteristics – summary and discussion

The study designs of the included studies are similar. All studies are randomized, double-blind and placebo-controlled. They all include one period of double-blind treatment followed by an open label extension period where blinding was breached and patients on placebo switched to active treatment. The Coast-V study is an exception as it is a four-armed study, including also two ixekizumab - arms. Data from that arm is not included in the analysis, as ixekizumab isn't defined as a comparator by the DMC in the clinical question.

All studies included patients with active AS who had been treated with NSAIDs without sufficient response and who had not previously been treated with TNF inhibitor. The summary of the baseline characteristics is shown in Table 8.

Table 8. Baseline characteristics from studies identified in the literature search.

	ATLAS (11)		COAST-V		M03-606 (12)		Pedersen 2016 (9)		Huang 2014 (13)		SELECT-AXIS 1 (10)	
	PBO n=107	ADA n=208	PBO n=86	ADA n=86	PBO n=44	ADA n=38	PBO n=27	ADA n=25	PBO n=115	ADA n=229	PBO n=94	UPA n=93
Age (years)	43.4 (11.3)	41.7 (11.7)	42.7 (12.0)	41.8 (11.4)	40.0 (10.9)	41.9 (11.1)	37.5 (9.4)	39.6 (12.4)	29.6 (7.5)	30.1 (8.7)	43.7 (12.1)	47.0 (12.8)
BMI (kg/m ²)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	26.9 (5.1)	26.6 (4.9)
Disease duration (years)	10.0 (8.3)	11.3 (10.0)	6.8 (7.6)	7.6 (7.5)	12.1 (8.7)	14.5 (9.0)	NA	NA	3.0 (3.2)	3.0 (3.8)	6.0 (6.8)	7.8 (10.6)
Symptom duration (years)	NA	NA	16.6 (10.1)	15.7 (9.4)	NA	NA	8.2 (8.1)	10.9 (10.8)	7.7 (4.7)	8.1 (6.0)	14.0 (9.9)	14.8 (11.6)
BASFI	5.6 (2.2)	5.5 (2.2)	6.4 (1.9)	6.1 (2.0)	5.6 (2.2)	5.3 (2.0)	NA	NA	4.4 (2.3)	4.3 (2.3)	5.5 (2.2)	5.4 (2.4)
BASDAI	6.3 (1.7)	6.3 (1.7)	6.8 (1.2)	6.6 (1.5)	6.5 (1.6)	6.2 (1.7)	6.1 (1.9)	6.0 (1.4)	6.2 (1.4)	6.0 (1.4)	6.5 (1.6)	6.3 (1.8)
CRP (mg/L)	22.0 (29.0)	18.0 (22.0)	16.0 (21.0)	12.8 (17.9)	23.0 (26.0)	18.0 (17.0)	16.0 (27.0)	15.0 (14.0)	23.0 (30.0)	22.4 (24.0)	11.7 (11.1)	9.6 (12.6)
ASDAS	NA	NA	3.9 (0.7)	3.7 (0.9)	NA	NA	4.4 (1.1)	4.4 (1.0)	3.7 (1.0)	3.7 (0.9)	3.7 (0.7)	3.5 (0.8)

Data are mean (SD). ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BMI: Body-mass Index, CRP: C-reactive protein

The timepoint for the primary endpoint varies from 12 – 24 weeks, but data at 12 weeks is available for all included studies and can be used in the comparative analysis. Not all studies report on the outcomes of interest, defined by the DMC. Table 9 show the data availability for the endpoints of interest at week 12, and that several studies need to be included to be able to make an indirect treatment comparison on the clinical endpoints requested by the DMC.

Table 9. Data availability at week 12 in studies identified in the literature search.

Study	Treatment arms	ASAS40	BASDAI50	ASDAS <2.1	Patients withdrawing from treatment	Patients withdrawing from treatment due to AE	Patients experiencing serious infections
ATLAS	ADA40, PBO	X	X		X	X	X
COAST-V	ADA40, PBO	X		X			
Huang 2014	ADA40, PBO	X	X	X	X	X	X
M03-606	ADA40, PBO				X	X	
Pedersen 2016	ADA40, PBO		X		X	X	
SELECT-AXIS 1	UPA15, PBO	X	X	X	X	X	X

The DMC also asked for a comparison based on outcomes on SF-36 (energy sub domain, mental sub domain, and physical sub domain). SF-36 was not included as an outcome in SELECT-AXIS 1. Therefore, this data is not available for upadacitinib and the requested analysis versus adalimumab is not possible.

5.1.3 Results per study

Results per study in this section focus on the outcomes requested by the DMC, and where data is available for a comparison between upadacitinib and adalimumab. Results for the double-blind period are presented in tables only, except for upadacitinib where additional information about efficacy over time is presented. Though not part of the indirect treatment comparison, follow up data for upadacitinib after one year show additional improvement after one year. Results are also presented as in table A3 of the template, please refer to Appendix 7.3 Results per study.

SELECT-AXIS 1

The full analysis set (FAS) included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug, and patients were analyzed according to their assigned treatment group.

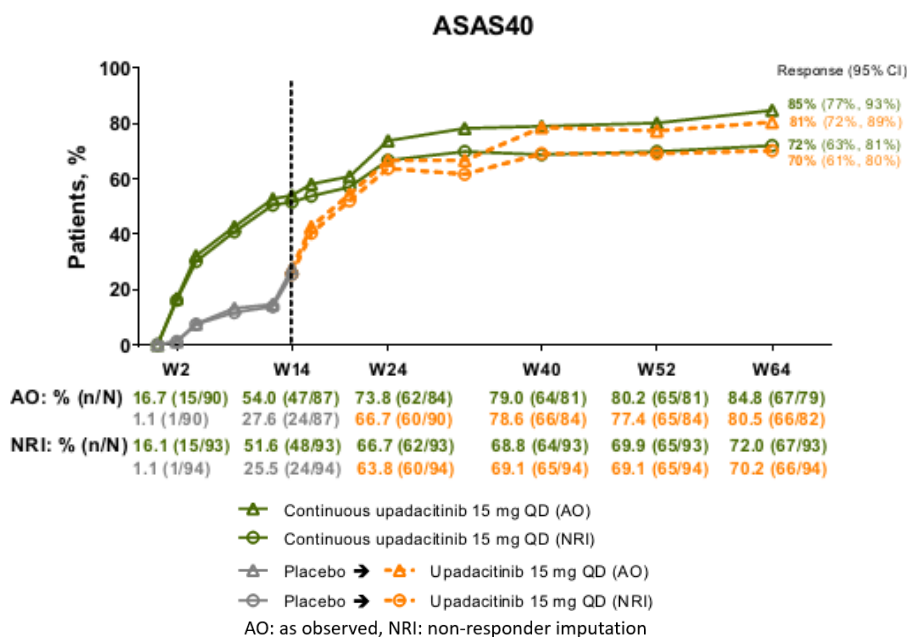
Measures of disease activity

ASAS40

At 14 weeks the primary endpoint in the study was met, with significantly more patients with an ASAS40 response in the upadacitinib group versus the placebo group (48 [52%] of 93 patients vs 24 [26%] of 94 patients; $p=0.0003$) with a treatment difference of 26% (95% CI 13 to 40). A significant difference for upadacitinib versus placebo in ASAS40 and the mean change for each of its four individual domains was observed as early as the first post-baseline visit (week 2), and this difference was maintained consistently through week 14.(10)

Over time, the proportion of patients with an ASAS40 response increases, indicating both additional improvement over time and a sustained response to treatment. As shown in Figure 1, 72% (63%-81%) of patients has an ASAS40 response at 64 weeks. (15)

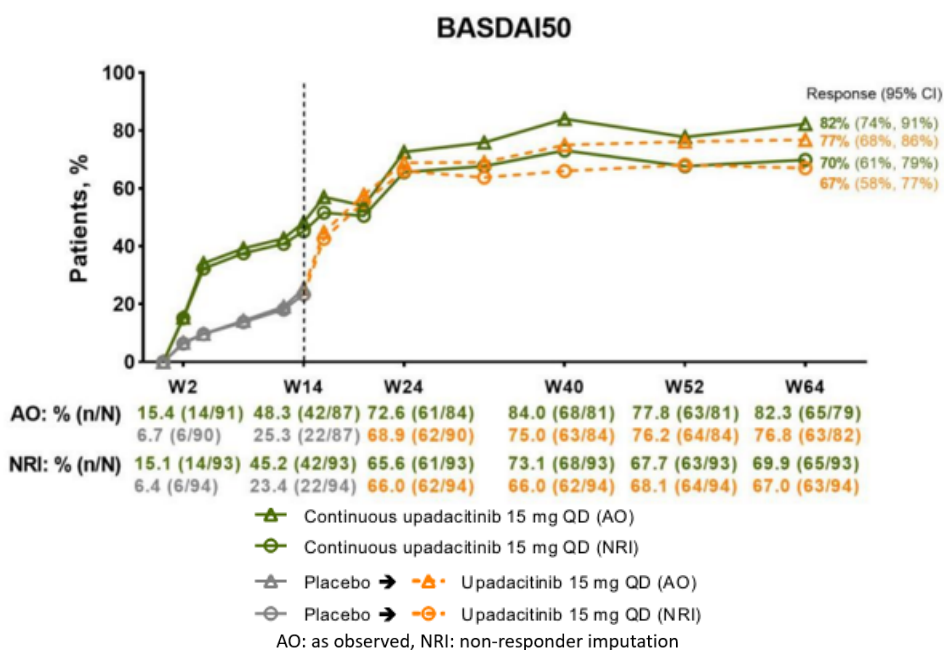
Figure 1. Efficacy through year 1: ASAS 40



BASDAI50

BASDAI50 was achieved by 42 (45%) of 93 patients treated with upadacitinib versus 22 (23%) of 94 patients in the placebo group (treatment difference 22% [9 to 35; p=0.0016]) and ASAS partial remission was achieved by 18 (19%) of 93 patients in the upadacitinib group versus one (1%) of 94 in the placebo group (treatment difference 18% [10 to 27; p<0.0001]).(10) Consistent with results for ASAS40, the proportion of patients with BASDAI50 increases over time, see graph in Figure 2 showing results up until week 64.(15)

Figure 2. Results through year one: BASDAI50

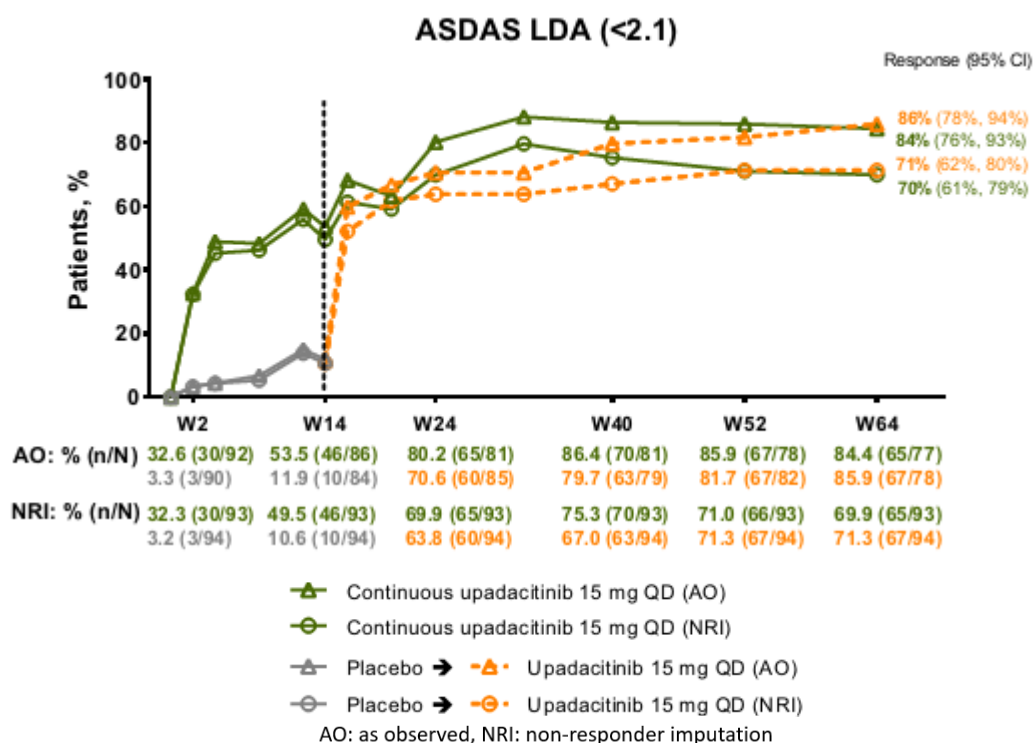


ASDAS<2.1

The proportion of patients who had ASDAS<2.1 (ASDAS low disease activity) was 46 [49%] of 93 vs ten [11%] of 94, treatment difference of 39% [95% CI 27–51] (p<0.0001) for upadacitinib versus placebo at week 14. (10)

The proportion of patients who had ASDAS<2.1 increased after 14 weeks, see Figure 3 (15).

Figure 3. Percentage of patients achieving ASDA Score showing low disease activity (ASDAS LDA; <2.1)



Proportion of patients withdrawing from treatment

Overall, 9 (4,8%) of 187 of patients did not complete period 1 through week 14 on study drug 5 (5,3%) of 94 in the placebo group; 4 (4,3%) of 93 in the upadacitinib group. Treatment adherence was 96% or higher in both treatment groups.(10)

Average change from baseline on SF-36 (energy sub domaine, mental sub domaine and physical sub domaine)

SF-36 was not measured in SELECT-AXIS 1.

Adverse events

Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events

By week 14, 3 (3,2%) of 94 patients in the placebo group and 2 (2,2%) of 93 patients in the upadacitinib group had withdrawn from treatment due to adverse events.(10)

Proportion of patients experiencing serious infections

By week 14, 0 (0%) of 94 patients in the placebo group and 1 (1%) of 93 patients in the upadacitinib group had experienced serious infection.(10)

Narrative assessment of adverse events

The proportion of patients with AEs was generally similar in the upadacitinib and placebo groups, and no new safety findings were observed compared with previous upadacitinib phase III RA, PsA and AD studies. No serious infections, malignancies, herpes zoster, renal dysfunction, adjudicated major adverse cardiovascular events, venous thromboembolic events, or deaths were reported, and hemoglobin concentrations remained consistent throughout the study. Adverse event rates are presented in Table 10.

Table 10. Overview of AEs in SELECT AXIS-1 (week 14).

Subjects with:	Placebo (N=94)		Upadacitinib 15 mg QD (N=93)	
	N	(%)	N	(%)
Any Adverse Event (AE)	52	(55.3)	58	(62.4)
Any Serious AE	1	(1.1)	1	(1.1)
Any AE Leading to Discontinuation Of Study Drug	3	(3.2)	2	(2.2)
Any Severe AE	2	(2.1)	0	
Any AE With Reasonable Possibility of Being Related to Study Drug	17	(18.1)	27	(29.0)
Any AE Leading to Death	0		0	
Deaths	0		0	
Any Infection	26	(27.7)	19	(20.4)
Any Serious Infection	0		0	
Any Opportunistic Infection ^a	0		1	(1.1)
Any Possible Malignancy	0		0	
Any Malignancy	0		0	
Any Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0		0	
Any Malignancy Other Than NMSC	0		0	
Any Lymphoma	0		0	
Any Hepatic Disorder ^b	2	(2.1)	5	(5.4)
Any Gastrointestinal Perforation	0		0	
Any Anemia	0		0	
Any Neutropenia ^c	0		1	(1.1)
Any Lymphopenia	0		0	
Any Herpes Zoster	0		0	
Any Creatine Phosphokinase (CPK) ^d Elevation	2	(2.1)	8	(8.6)
Any Renal Dysfunction	0		0	
Any Active/Latent Tuberculosis	0		0	
Any Adjudicated MACE *	0		0	
Any Adjudicated VTE **	0		0	

5.1.4 Comparative analyses

No direct comparison between adalimumab and upadacitinib in patients with AS was identified in the literature. Therefore, an indirect treatment comparison has been carried out, comparing upadacitinib and adalimumab. The analysis includes studies identified in the literature search described in section 6. The comparison is done with efficacy data from week 12, as this is the last timepoint where placebo-controlled data is available from all studies. All relevant data used in the analysis is presented in the tables in section 7.3.

Statistical analysis

Indirect treatment effect estimates and their 95% confidence intervals obtained from random-effects models, were produced by using the method described by Rücker (16), and Rücker and Schwarzer (17). This approach, widely used and aligned with guidance from NICE, ISPOR and the Cochrane institute (18–20), is derived from graph theoretical techniques, which were originally developed for electrical network. The advantage of this model lies in a combination of the Bucher's method and the adjustment for multi-arm studies (21).

The DerSimonian and Laird method was used for conducting a random-effects meta-analysis of each treatment versus the common comparator, placebo (22). Associated 95% confidence intervals and P-values from pairwise comparisons were calculated.

The netmeta package allows to perform a network meta-analysis within a frequentist framework. It is based on a frequentist weighted least squares approach, described by Rücker (16), and Rücker and Schwarzer (17). Extensive examples as well as the R code and the statistical methods involved, are presented in the book *Meta-Analysis with R* (Chapter 8 on network meta-analysis <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-21416-0>).

When only indirect comparisons are envisioned (there is no closed loop in the evidence network), such as in our scenario, the method described by Rücker and Schwarzer correspond to the method of adjusted indirect comparison as described by Bucher.

As netmeta package uses contrast-level data as input, we used the function pairwise available in the R package netmeta [23] to convert the arm-level data into contrast-level data in each trial (relative treatment effect for OR and RR using the logarithmic transformation, absolute treatment effect for RD). Since more than one trial comparing two particular interventions was available, the trials were first synthesized in a meta-analysis, and the corresponding estimator and its variance were used.

Three separate models have been fitted to estimate OR, RR and RD.

Results

Results from the indirect treatment comparison are shown in Table 11. The result of the analysis shows a favorable outcome for upadacitinib for ASAS40 and ASDAS<2.1, while favorable for adalimumab for BASDAI50, after 12 weeks treatment. None of the results are statistically significant and overall, the results suggest that there is no difference in effect for upadacitinib compared to adalimumab for bDMARD-naïve patients with AS.

The analysis is carried out using 12-week data since that is the common timepoint where data is available during the placebo-controlled phase of the studies. As seen in the long-term outcomes described in section 7.1.3 the proportion of patients reaching the treatment goals increases over time for upadacitinib. This increase over time is evident for ASAS40, BASDAI50 and ASDAS<2.1.

The results from the outcomes on safety, the results suggest a favorable outcome for upadacitinib. As can be seen in the tables with individual results per study, the number of events in these outcomes are very low for both treatments.

The results in Table 11 for adalimumab includes data from several studies, as described above no adalimumab study included all outcomes of interest for the comparison. The contribution of each study to the meta-analysis is shown in forest plots, please see Figure 5 - Figure 10 in Appendix. Please note that relative risk for patients experiencing serious infections could not be calculated (NC) as the rate of patients experiencing serious infections for upadacitinib is 0.

In Table 12 the estimated event rate for adalimumab for the studies included in the indirect treatment comparison is presented, as requested by the Medicines Council. A meta-analysis was conducted for each (dichotomous) endpoint. Generalized linear mixed models (GLMM) based on the logit transformation for the meta-analysis of single proportion were used. Please note that these event rates are not adjusted for placebo. Therefore, the results of the indirect treatment comparison (that is, the effect relative to placebo for upadacitinib and adalimumab) presented in Table 11 should be used for the comparison between adalimumab and upadacitinib.

Table 11. Results per PICO

Results referring to "Upadacitinib versus adalimumab for bDMARD-naïve patients with AS"									
	Studies included in the analysis		Absolute difference in effect (Risk difference)			Relative difference in effect (Relative risk)			Methods used for quantitative synthesis
			Difference	CI	P value	Difference	CI (95%)	P value	
ASAS40	ATLAS	Huang 2014	■	■	■	■	■	■	The DerSimonian and Laird method was used for conducting a random-effects meta-analyses of each treatment versus the common comparator. (22) Indirect treatment effect estimates and their 95% confidence intervals obtained from random-effects models, were produced by using the method described by Rücker (16), and Rücker and Schwarzer (17).
	COAST-V	SELECT-AXIS 1							
BASDAI50	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
ASDAS<2,1	COAST-V	SELECT-AXIS 1	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014								
Patients withdrawing from treatment	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
	M03-606								
Patients withdrawing from treatment due to AE	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
	M03-606								
Patients experiencing serious infections	Huang 2014	SELECT-AXIS 1	■	■	■	NC			

Table 12. Estimated overall proportion of patients with events for adalimumab from the studies included in the indirect treatment comparison.

Outcome	N	N	Overall proportion (95%-CI)
ASAS40	217	527	██████████
BASDAI50	221	462	██████████
ASDAS<2,1	104	319	██████████
Patients withdrawing from treatment	11	500	██████████
Patients withdrawing from treatment due to AE	7	500	██████████
Patients experiencing serious infections	1	229	██████████

5.2 Narrative description of the efficacy of upadacitinib in bDMARD inadequate responders (IR) patients

The DMC protocol also requested a narrative description of the efficacy of upadacitinib in patients who are inadequate responders (IR) to previous treatment with bDMARDs. That data is available from the SELECT-AXIS 2 study.

5.2.1 SELECT-AXIS 2 study design

SELECT AXIS-2 is a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study that includes 2 independent studies for subjects with active axSpA including bDMARD-IR AS (Study 1) and nr-axSpA (Study 2). Study 1 (bDMARD-IR AS) is comprised of a 35-day screening period; a 14-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled period, a 90-week open-label, long-term extension period, and a 30-day follow-up visit. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to upadacitinib 15 mg once daily (QD) (N = 193) or placebo QD (N = 193). Subjects in the placebo group were switched to upadacitinib 15 mg QD at Week 14 in the open-label extension period.

Inclusion Criteria:

- Participant has the clinical diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) who meet the modified New York Criteria for AS.
- Participant must have a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score ≥ 4 and a Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 - 10 numerical rating scale at the Screening and Baseline Visits.
- Participants must have had an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) therapy.

Exclusion Criteria:

- Participant must not have been exposed to Janus Kinase (JAK) inhibitor.
- Prior bDMARD therapy has to be washed out.
- Participant must not have a history of an allergic reaction or significant sensitivity to constituents of the study drug.

The primary endpoint of the study is ASAS40 response at week 14. Secondary outcome measures include BASDAI 50, ASDAS<2.1, Patient's Assessment of Total Back Pain; Patient's Assessment of Nocturnal Back Pain, and ASQoL. (23)

5.2.2 Baseline characteristics

Baseline patient characteristics are shown in Table 12.

Table 13. Baseline patient characteristics in SELECT-AXIS 2, Study 1.

	Placebo (N = 209)		Upa 15 mg (N = 211)		Total (N = 420)	
Duration (Years) since AS symptoms						
Mean (SD)	12.6 (9.29)		12.9 (9.08)		12.8 (9.18)	
Median (min, max)	10.7 (0.6, 42.0)		10.9 (0.6, 46.4)		10.8 (0.6, 46.4)	
Duration (Years) since AS diagnosis						
Mean (SD)	7.5 (7.51)		7.9 (7.54)		7.7 (7.52)	
Median (min, max)	4.6 (0.2, 35.5) (0.2;35.5)		5.5 (0.2, 44.8)		5.3 (0.2, 44.8)	
Duration (Years) since AS diagnosis categories - n (%)						
< 5	108	(51.7)	96	(45.5)	204	(48.6)
≥ 5 to < 10	46	(22.0)	56	(26.5)	102	(24.3)
≥ 10	55	(26.3)	59	(28.0)	114	(27.1)
Duration (Years) since AS symptoms categories - n (%)						
< 5	49	(23.4)	43	(20.4)	92	(21.9)
≥ 5 to < 10	47	(22.5)	44	(20.9)	91	(21.7)
≥ 10	113	(54.1)	124	(58.8)	237	(56.4)
HLA-B27 - n (%)						
Positive	168	(81.2)	180	(85.3)	348	(83.3)
Negative	39	(18.8)	31	(14.7)	70	(16.7)
Missing	2		0		2	
Proportion of prior bDMARD use– n (%)						
One TNF inhibitor	158 (75.6)		154 (73.0)		312 (74.3)	
One IL-17 inhibitor	24 (11.5)		29 (13.7)		53 (12.6)	
Other (prior exposure to 2 bDMARDs)	26 (12.4)		28 (13.3)		54 (12.9)	
Missing (no prior bDMARD use)	1 (0.5) ^a		0		1 (0.2)	
Discontinuation reason of prior bDMARD(s)						
Intolerance (without lack of efficacy)	49 (23.4)		45 (21.3)		94 (22.4)	
Lack of efficacy (without intolerance s)	142 (67.9)		150 (71.1)		292 (69.5)	
Lack of efficacy to TNF inhibitor therapy	118 (56.5)		123 (58.3)		241 (57.4)	
Lack of efficacy to IL-17i therapy	24 (11.5)		27 (12.8)		51 (12.1)	
Opioid use at Baseline – n (%)						
Yes	14 (6.7)		9 (4.3)		23 (5.5)	
No	195 (93.3)		202 (95.7)		397 (94.5)	
NSAID score at Baseline – n						
Mean (SD)	67.2 (49.01)		65.9 (50.18)		66.5 (49.55)	
Median (min, max)	71.3 (0, 214)		71.3 (0, 214)		71.3 (0,214)	

5.2.3 Safety assessment

Safety assessment included treatment-emergent AEs (TEAEs), laboratory assessments, and vital signs. The short-term and available long-term safety results show that upadacitinib was well-tolerated with results consistent with that observed in RA, PsA, and bDMARD-naïve AS upadacitinib clinical trial program.

Table 14. Overview of treatment-emergent adverse events and all deaths, double-blind period. (24, AbbVie Data on File)

	Placebo (N = 209) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 211) n (%)	Upadacitinib – Placebo (95% CI) ^a
Any treatment-emergent			
AE	77 (36.8)	86 (40.8)	3.9 (-5.4,13.2)
SAE	1 (0.5)	6 (2.8)	2.4 (-0.1,4.8)
AE leading to withdrawal of study treatment	3 (1.4)	0 (0.0)	-1.4 (-3.0,0.2)
Any AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
COVID-19 related AE ^d	6 (2.9) ^c	12 (5.7)	2.8 (-1.0,6.7)
All deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

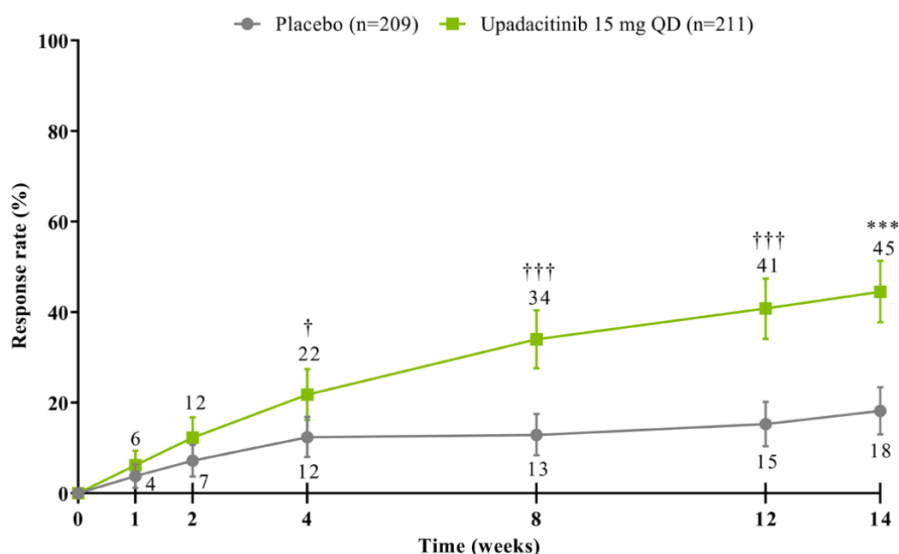
AE = adverse event; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease of 2019; QD = once daily;
SAE = serious adverse event

- The point estimate and 95% CI are calculated based on the normal approximation and separate group variance.
- As assessed by investigator.
- An AE with preferred term "urinary tract infection" was incorrectly attributed to COVID-19 by the site and has since been updated. Therefore, 5 subjects in the placebo group had COVID-19 related AEs.
- Based on investigator assessment of AEs associated with COVID-19 and not limited to preferred terms of COVID-19.

5.2.4 Efficacy

The study met its primary endpoint, ASAS 40, based on a statistically significant greater ($p < 0.0001$) percentage of subjects in the upadacitinib group. Outcomes are shown in Table 14. A rapid onset of response to upadacitinib was consistently observed for ASAS40, as shown in Figure 4. In addition, ASAS40 responses were consistently higher in the upadacitinib group compared with placebo in all pre-specified subgroups, including among subjects who had prior exposure to one TNF inhibitor and among subjects who had prior exposure to one IL-17i. (24)

Figure 4. ASAS40 response by study visit (24)



ASAS40 response through week 14. NRI-MI analysis was used. Error bars show 95% CI: ***p<0.0001. †p<0.05; †††p<0.0001; QD, once daily.

A statistically significant greater (p<0,0001) percentage of subjects in the upadacitinib group were also responders to treatment for BASDAI50 and ASDAS<2.1 (%). For all these endpoints the absolute difference was larger than the defined least relative clinical difference specified by the DMC in the protocol, with the lower 95% confidence interval above the DMC limit for clinical difference.

Table 15. Efficacy outcomes in SELECT-AXIS 2, bDMARD-IR patients with active axSpA (24)

	Upadacitinib 15 mg N=211	Placebo N=209	Difference %-point	p-value	Least relative clinical difference (DMC)
ASAS40 (%)	44.5 (37,8, 51.3)	18.2 (13.0; 23.4)	26,4 (17.9; 34.9)	<0.0001	15 %-point
BASDAI50 (%)	43.1 (36.4, 49.8)	16.7 (11.7, 21.8)	26.4 (18, 34.8)	<0.0001	15 %-point
ASDAS<2.1 (%)	44.1 (37.4; 50.8)	10,1 (6.0; 14.2)	34.0 (26.2; 41.8)	<0.0001	15 %-point

6. References

1. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2017;
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563–74.
3. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):512–23.
4. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–70.
5. Garrido-Cumbrera M, Navarro-Compan V, Gálvez-Ruiz D, Delgado-Dominguez C, Font Ugalde P, Braçe O, et al. AB0874 Mental health disorders in patients with axial spondyloarthritis: increasing our understanding of the disease. results from the atlas-2017. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1564-.
6. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D’Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- α drugs: a national multicentre study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(10):1914–9.
7. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Br Ed*. 2019;394(10214):2108–17.
8. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4005–14.
9. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of Magnetic Resonance Imaging–Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(2):418–29.
10. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108–17.
11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136–46.
12. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4005–14.
13. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587–94.
14. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441–51.
15. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal

Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):70–80.

16. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods.* 2012;3(4):312–24.

17. Rücker G, Schwarzer G. Reduce dimension or reduce weights? Comparing two approaches to multi-arm studies in network meta-analysis. *Stat Med.* 2014;33(25):4353–69.

18. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons; 2019.

19. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011;14(4):429–37.

20. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011;

21. Chen YY, Ye XQ, Tang TC, She TW, Chen M, Zheng H. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Versus Botulinum Neurotoxin a in the Preventive Treatment of Chronic Migraine: An Adjusted Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 May 19;12:671845.

22. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.

23. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04169373>

24. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul4

7. Appendices

7.1 Literature search

The literature search was carried out according to the search strategy defined in the DMC protocol. The details of the searches are presented for each database below:

MEDLINE(via PubMed) – 05-07-2022

#	Søgetermer	Hits	Kommentar
1	Spondylarthritis[mh:noexp] OR Spondylitis, Ankylosing[mh] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	18 343	Søgetermer for populationen
2	ankylosing spondylitis[tiab] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	15 456	
3	axial spondyloarthritis[tiab] OR axial SpA[tiab] OR axSpA[tiab] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	2 200	
4	#1 OR #2 OR #3 Filters:	22 919	
5	upadacitinib[nm] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	139	Søgetermer for intervention og komparatorer
6	upadacitinib[tiab] OR ABT-494[tiab] OR rinvoq*[tiab] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	265	
7	adalimumab[mh] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	6393	
8	adalimumab[tiab] OR humira*[tiab] OR D2E7[tiab] OR amjevita*[tiab] OR cyltezo*[tiab] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	8 221	
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	10 126	
10	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]) Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	1 365 736	Filter til identifikation af RCT'er
11	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	6 922 333	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
12	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti] Filters: from 1000/1/1 - 2022/1/16	1 599 785	
13	#11 OR #12	8 467 025	
14	#4 AND #9 AND #10 NOT #13	105	

Feltkoder: mh = MeSH Term nm = Supplementary Concept/Substance tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords pt = publication type

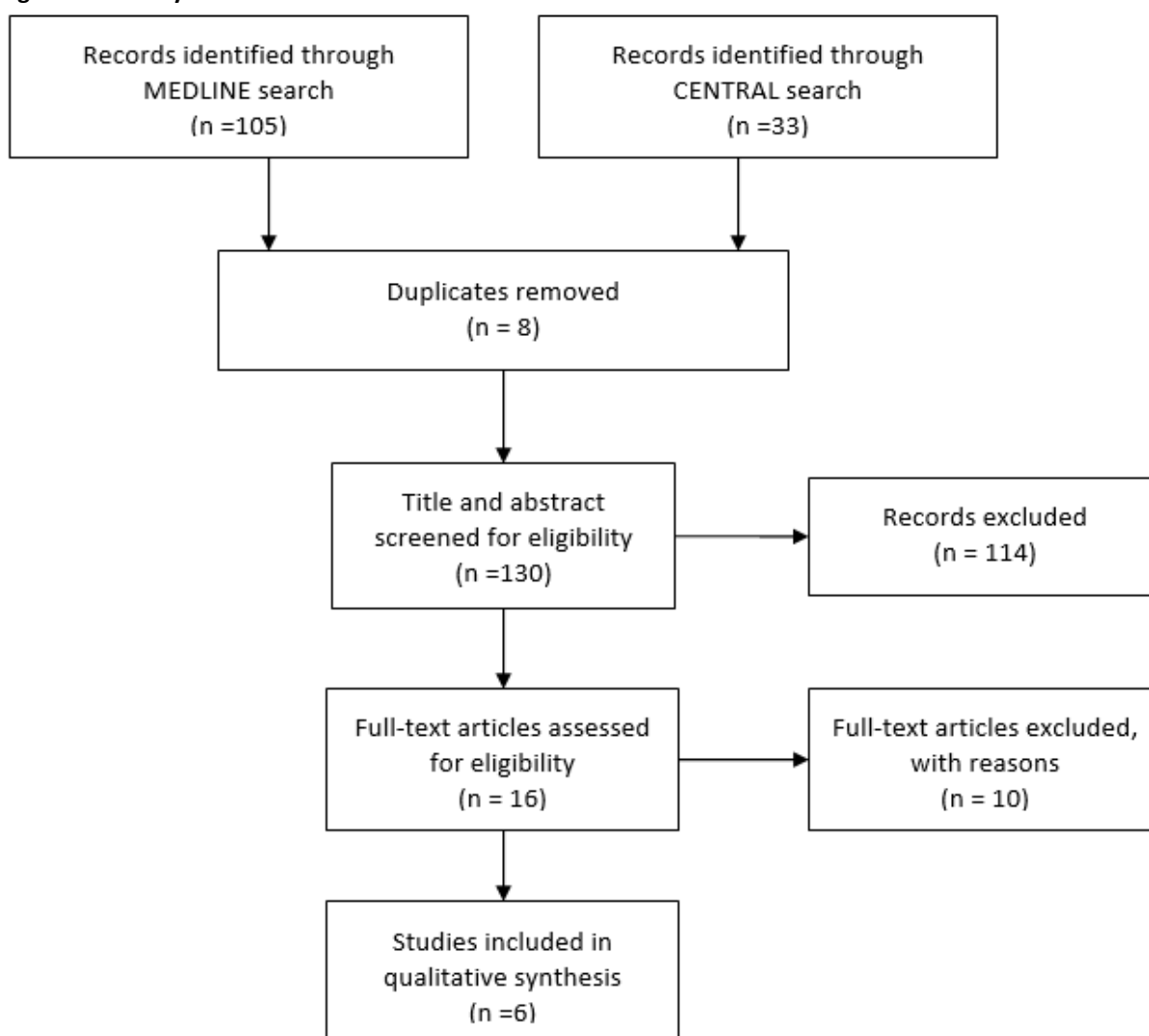
CENTRAL (via Cochrane Library) – 16-01-2022

#ID	Søgetermer	Hits	Kommentar
1	spondylarthritis:kw	711	Søgetermer for populationen
2	(ankylosing spondylitis OR Spondylitis, Ankylosing):ti,ab,kw	2348	
3	(axial next (spondyloarthritis OR SpA)):ti,ab OR axSpA:ti,ab	688	
4	#1 or #2 or #3	2692	
5	(upadacitinib or ABT-494 or rinvoq*):ti,ab,kw	453	Søgetermer for intervention og komparatorer
6	(adalimumab or humira* or D2E7 OR amjevita* OR cyltezo*):ti,ab,kw	3550	
7	#5 or #6	3911	
8	#4 and #7	381	

9	("conference abstract" or review):pt	206316	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	388442	
11	NCT*:au	219055	
12	#9 or #10 or #11	594929	
13	#8 not #12	100	Endelig søgning
14	#13 not pubmed:an	33	

Feltkoder: ti: title ab: abstract kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase. pt = publication type

PRISMA diagram and study selection.



The six relevant studies included in the qualitative synthesis are listed in Table 16 below. The studies that were identified in the literature search but excluded from the assessment after full-text review are listed in Table 17.

Table 16. Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study
Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial., van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Everding A, Sui Y, Wang X, Chu AD, Sieper., J. Lancet. 2019 Dec.(7)	SELECT-AXIS 1	NCT03178487	October 24, 2017 May 31, 2022
Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Arthritis Rheum. 2006 Jul.	ATLAS	NCT00085644	January 2004 July 2009
Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP., Arthritis Rheum. 2007 Dec. (8)	M03-606	NCT00195819	December 2003 June 2009
Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, Asmussen K, Hendricks O, Nørregaard J, Piil AD, Møller JM, Jurik AG, Balding L, Lambert RG, Sieper J, Østergaard M., Arthritis Rheumatol. 2016 Feb (9)	DANISH	NCT00477893	February 2006 January 2013
Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):587–94.	HUANG et al	-	
Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, Van den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewé R, Zhao F, Krishnan E, Adams DH, Pangallo B, Carlier H; COAST-V study group. Lancet. 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451.	COAST-V	NCT02696785	May 2, 2016 October 17, 2018

Table 17. Identified studies not relevant for the assessment and reason for exclusion

Reference (title, author, journal, year)	Reason for exclusion
Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. Deodhar A, van	Wrong follow up period for the indirect treatment comparison. Follow up-data

<p>der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Ostor A, Combe B, Sui Y, Chu AD, Song IH. Arthritis Rheumatol. 2022 Jan;74(1):70-80</p>	<p>from SELECT AXIS 1 is presented in section 5.1.3.</p>
<p>Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Ermann J, Walsh JA, Tomita T, Deodhar A, van der Heijde D, Li X, Zhao F, Bertram CC, Gallo G, Carlier H, Gensler LS; COAST-V and COAST-W Study Groups</p> <p>Ann Rheum Dis. 2020 Feb;79(2):176-185.</p>	<p>Wrong follow up period</p>
<p>Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E; ATLAS Study Group.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1218-21.</p>	<p>Wrong population. Both AS patients and patients with total spinal ankylosis (TSA).</p>
<p>Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):922-9.</p>	<p>Wrong follow up period. Data from a 2-year open label extension</p>
<p>Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):R124.</p>	<p>Wrong follow up period. Data from a 3-year open label extension.</p>
<p>Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study.</p> <p>Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Aug 15;57(6):1050-7.</p>	<p>Wrong end-point</p>
<p>Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis.</p> <p>Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J.</p> <p>Int J Rheum Dis. 2012 Aug;15(4):358-65.</p>	<p>Wrong population. Wrong endpoint.</p>
<p>Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab.</p> <p>van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, Kary S, Pangan AL, Kupper H, Rathmann SS, Sieper J, Mease PJ.</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2015 Jul;54(7):1210-9. doi:</p>	<p>Wrong follow up period. Data from a 5-year open label extension</p>
<p>Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis.</p> <p>Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2012 May;71(5):700-6.</p>	<p>Wrong follow up period. Data from a 5-year open label extension</p>

Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). Wrong outcome. Only include long-term patient reported outcomes.

Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group.

J Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1346-53

7.2 Main characteristics of included studies

Table A2 has been filled in for each study, please refer to section 4.2 Main characteristics of included studies.

7.3 Results per study

Table A3a Results of study SELECT-AXIS 1, at week 12 and week 14											
Trial name:		Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial									
NCT number:		NCT03178487									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Diff	95% CI	P value	Diff	95% CI	P value		
Week 12 results – CONFIDENTIAL – Abbvie Data on File. *Statistically significant results as CI is separated from 1.											
ASAS40	UPA 15mg	93	■	■	■	■	■	■	■		The estimated absolute difference has been calculated with the method described in Evidence-based Medicine (Sackett, Richardson, Rosenberg, Haynes) page 230, Churchill Livingstone The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304
	Placebo	94	■								
ASDAS<2.1	UPA 15mg	93	■	■	■	■	■	■	■		
	Placebo	94	■								
BASDAI50	UPA 15mg	93	■	■	■	■	■	■	■		
	Placebo	94	■								
Proportion of patients withdrawing from treatment	UPA 15mg	93	■	■	■	■	■	■	■		
	Placebo	94	■								

Table A3a Results of study SELECT-AXIS 1, at week 12 and week 14

Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	UPA 15mg	93									
	Placebo	94									
Proportion of patients experiencing serious infections	UPA 15mg	93								Not calculated as no events occurred in either treatment group.	
	Placebo	94									
Week 14 results											
ASAS40	UPA 15mg	93	51.6% (41.5 to 61.8)	26%	13% - 40%	0.0003	2.02	1.36 to 3.01	0.0005	The estimated absolute difference in effect was tested using the Cochran-Mantel-Haenszel method The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304	(10)
	Placebo	94	25.5% (16.7 to 34.3)								
ASDAS<2.1	UPA 15mg	93	49%	39%	27%-51%	≤0.0001	4,64	2.60 to 8.32	≤0.0001		
	Placebo	94	11%								
BASDAI50	UPA 15mg	93	45.2% (35.0 to 55.3)	22%	9% - 35%	0.0016	1.93	1.26 to 2.96	0.0027		
	Placebo	94	23.4% (14.8 to 32.0)								
	Placebo	94	NA								
	UPA 15mg	93	4.30%	- 1 %	-7% - 5 %	0.7448	0.81	0.22 to 2.92	0.7456		

Table A3a Results of study SELECT-AXIS 1, at week 12 and week 14

Proportion of patients withdrawing from treatment	Placebo	94	5.32%								
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	UPA 15mg	93	2.15%	-1%	-6% - 4%	0.6586	0.67	0.12 to 3.94	0.6613		
	Placebo	94	3.19%								
Proportion of patients experiencing serious infections	UPA 15mg	93	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Not calculated as no events occurred in either treatment group.
	Placebo	94	0								

Table A3b Results of study ATLAS at week 12

Trial name:	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial										
NCT number:	NCT00085644										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
ASAS40	ADA 40mg	208	39.9%	27%	18% - 36%	≤0.0001	3.05	1.82 to 5.11	≤0.0001	(11)	

Table A3b Results of study ATLAS at week 12

	Placebo	107	13.1%							Absolute response rates were compared using Pearson's chi-square test. The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304
BASDAI50	ADA 40mg	208	45.2%	29%	20% - 39%	≤0.0001	2.84	1.79 to 4.51	≤0.0001	
	Placebo	107	15.9%							
Proportion of patients withdrawing from treatment	ADA 40mg	208	4	-2 %	-6% - 2 %	0.3797	0.51	0.13 to 2.02	0.3403	
	Placebo	107	4							
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	ADA 40mg	208	2	-1 %	-4% - 2%	0.5380	0.51	0.07 to 3.60	0.5032	
	Placebo	107	2							
Proportion of patients experiencing serious infections	ADA 40mg	208	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
	Placebo	107	0							

Table A3c Results of study M03-606 at week 12

Trial name:	Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study									
NCT number:	NCT00195819									
					Estimated absolute difference in effect	Estimated relative difference in effect	Description of methods used for estimation	References		

Table A3c Results of study M03-606 at week 12

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Proportion of patients withdrawing from treatment	ADA	38	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Not calculated as no events occurred in either treatment group.	(12)
	Placebo	44	0								
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	ADA	38	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Not calculated as no events occurred in either treatment group.	
	Placebo	44	0								

Table A3d Results of study DANSIH at week 12

Trial name:	Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods										
NCT number:	NCT00477893										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		(9)
BASDAI50	ADA	25	52%	29.8%	4.69% – 54.9 %	0.03	2.34	1.05 – 5.2	0.04	Statistical analyses by chi-square test	
	Placebo	27	22.2 %								
	ADA	25	8%	7%		NS*	0.54	0.11-2.67	1.35	The estimated absolute difference has been calculated with the method described in	

Table A3d Results of study DANSIH at week 12

Proportion of patients withdrawing from treatment	Placebo	27	15%		-24.1% – 10.2%					Evidence-based Medicine (Sackett, Richardson, Rosenberg, Haynes) page 230, Churchill Livingstone
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	ADA	25	4%	0.3%	-18.2% – 10.8%	NS*	1.08	0.07-16.4	0.95	The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304
	Placebo	27	3.7%							

*As confidence interval not separated from 1.

Table A3e Results of study Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults at week 12

Trial name:	Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial										
NCT number:	NCT01114880										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
ASAS40	ADA	229	44,5%	35%	27% - 43%	≤0.0001	4.66	2.6 – 8.32	≤0.0001	The estimated absolute difference has been calculated with the method described in Evidence-based Medicine (Sackett, Richardson, Rosenberg, Haynes)	(13)
	Placebo	115	9,5%								
ASDAS<2.1	ADA	229	28.8%	11.4%		0.021	1.65	1.10 – 2.48	NA		
	Placebo	115	17.4%								

Table A3e Results of study Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults at week 12

BASDAI50	ADA	229	49.8	33%	24%-43%	≤0.0001	3.01	1.96-4.64	≤0.0001	nes) page 230, Churchill Livingstone The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304
	Placebo	115	16.5							
Proportion of patients withdrawing from treatment	ADA	229	2.2%	0.4 %	-2.6% – 3.5%	NS*	1.26	0.25- -6.37	0.796	
	Placebo	115	1.7%							
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	ADA	229	1.7 %	1.7%	-5 % – 5%	NS*	NC	NC	NC	Relative difference not calculated as no events occurred in placebo group
	Placebo	115	0							
Proportion of patients experiencing serious infections	ADA	229	0.4%	0.4%	-0.42% – 1.29%	NS*	NC	NC	NC	
	Placebo	115	0							

*As confidence interval not separated from 1.

Table A3f Results of study COAST-V at week 12 and 14

Trial name:	Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial										
NCT number:	NCT02696785										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		

Table A3f Results of study COAST-V at week 12 and 14

Week 12											
ASDAS<2.1	ADA	90		29,6%	17% – 42% *		3.34	1.83 – 6.102	<0,001	The estimated absolute difference has been calculated with the method described in Evidence-based Medicine (Sackett, Richardson,Rosenberg,Haynes) page 230, Churchill Livingstone	(14)
	Placebo	87									
ASAS40	ADA	90	35.5%	19.5%	6.9% – 32% *		2.21	1.27 – 3.85	0.005	The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304	(14)
	Placebo	87	16%								
Week 16											
ASAS40	ADA	90	35.6%	17 %	4% - 30%	0.0053	1.93	1.15-3.26	0.0135	A graphical multiple testing strategy was used for primary and major secondary objectives	(14)
	Placebo	87	18.4%								
ASDAS<2.1	ADA	90	37.8%	-25.1%	12.9% – 37.3%	≤0.0002	2.99	1.67 – 5.32	0.0002	The estimated absolute difference has been calculated with the method described in Evidence-based Medicine (Sackett, Richardson,Rosenberg,Haynes) page 230, Churchill Livingstone	
	Placebo	87	12.6%								
BASDAI50	ADA	90	32.2%	15 %	2.5% - 27.5%	0.0188	1.87	1.08-3.24	0.025		
	Placebo	87	17.2%								

Table A3f Results of study COAST-V at week 12 and 14

	Placebo	87	3.64%								The estimated relative difference has been calculated assuming normal distribution, and with the method described by Altman and Bland in BMJ 2011;343:d2304 Relative difference not calculated if no events occurred in placebo group
Proportion of patients withdrawing from treatment	ADA	90	2%	2.2 %	-0.82% – 5.27%	NS*	NC	NC	NC		
	Placebo	87	0								
Proportion of patients withdrawing from treatment due to adverse events	ADA	90	1.1%	1.1 %	-1.06% – 3.3%	NS*	NC	NC	NC		
	Placebo	87	0								
Proportion of patients experiencing serious infections	ADA	90	1.1 %	1.1 %	-1.06% – 3.3%	NS*	NC	NC	NC		
	Placebo	87	0								

7.4 Results per PICO

Results referring to "Upadacitinib versus adalimumab for bDMARD-naïve patients with AS"									
	Studies included in the analysis		Absolute difference in effect (Risk difference)			Relative difference in effect (Relative risk)			Methods used for quantitative synthesis
			Difference	CI	P value	Difference	CI (95%)	P value	
ASAS40	ATLAS	Huang 2014	■	■	■	■	■	■	The DerSimonian and Laird method was used for conducting a random-effects meta-analysis of each treatment versus the common comparator. (22) Indirect treatment effect estimates and their 95% confidence intervals obtained from random-effects models, were produced by using the method described by Rücker (16), and Rücker and Schwarzer (17).
	COAST-V	SELECT-AXIS 1							
BASDAI50	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
ASDAS<2,1	COAST-V	SELECT-AXIS 1	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014								
Patients withdrawing from treatment	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
	M03-606								
Patients withdrawing from treatment due to AE	ATLAS	Pedersen 2016	■	■	■	■	■	■	
	Huang 2014	SELECT-AXIS 1							
	M03-606								
Patients experiencing serious infections	Huang 2014	SELECT-AXIS 1	■	■	■			■	

7.5 Forrest plots for comparative analysis, per outcome.

Figure 5. Meta-analysis results, ASAS40. Risk Ratio (above) and Risk Difference (below)

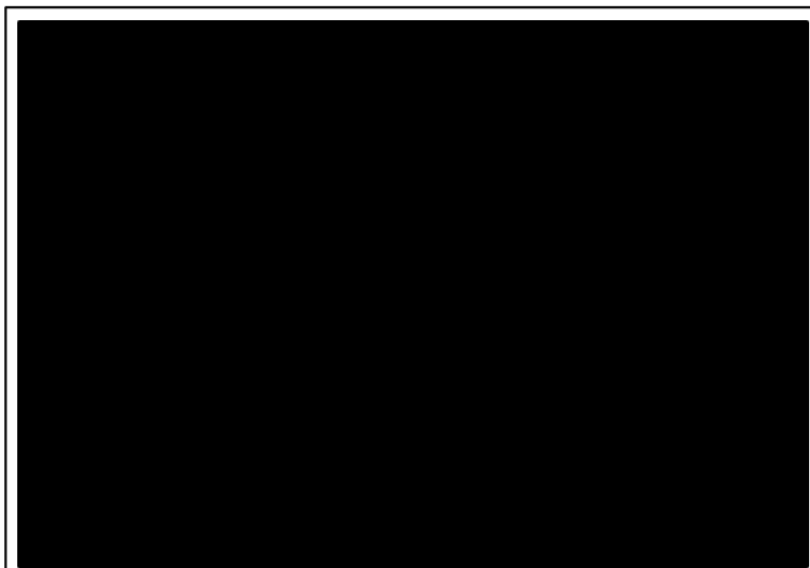


Figure 6. Meta-analysis results, BASDAI50. Risk Ratio (above) and Risk Difference (below).



Figure 7. Meta-analysis results ASDAS<2.1, Risk Ratio (above) and Risk Difference (below).



Figure 8. Meta-analysis results, Patients withdrawing from treatment, Risk Ratio (above) and Risk Difference (below).



Figure 9. Meta-analysis results. Patients withdrawing from treatment due to AE, Risk Ratio (above) and Risk Difference (below).

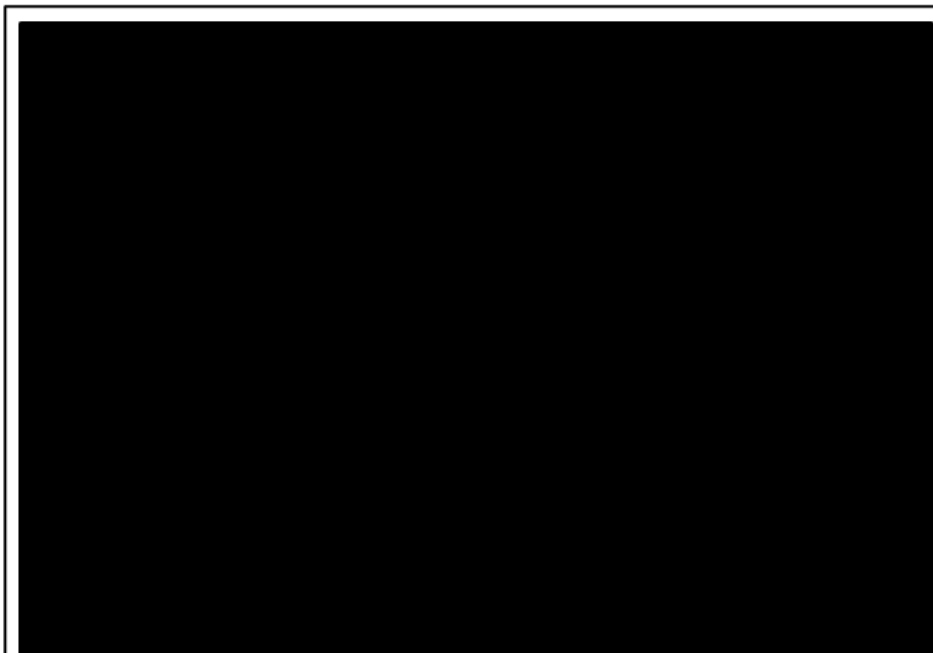
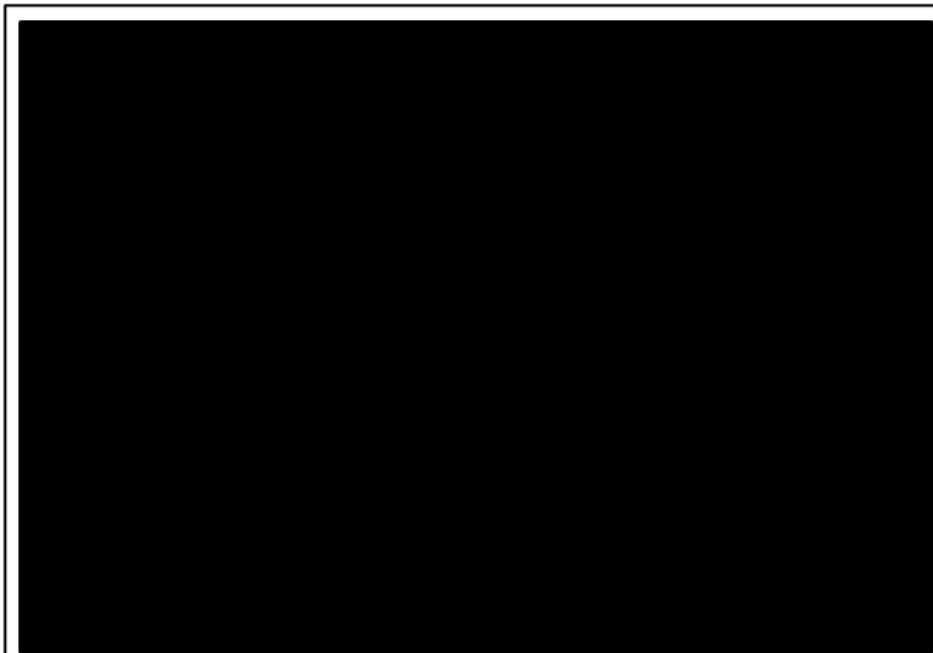
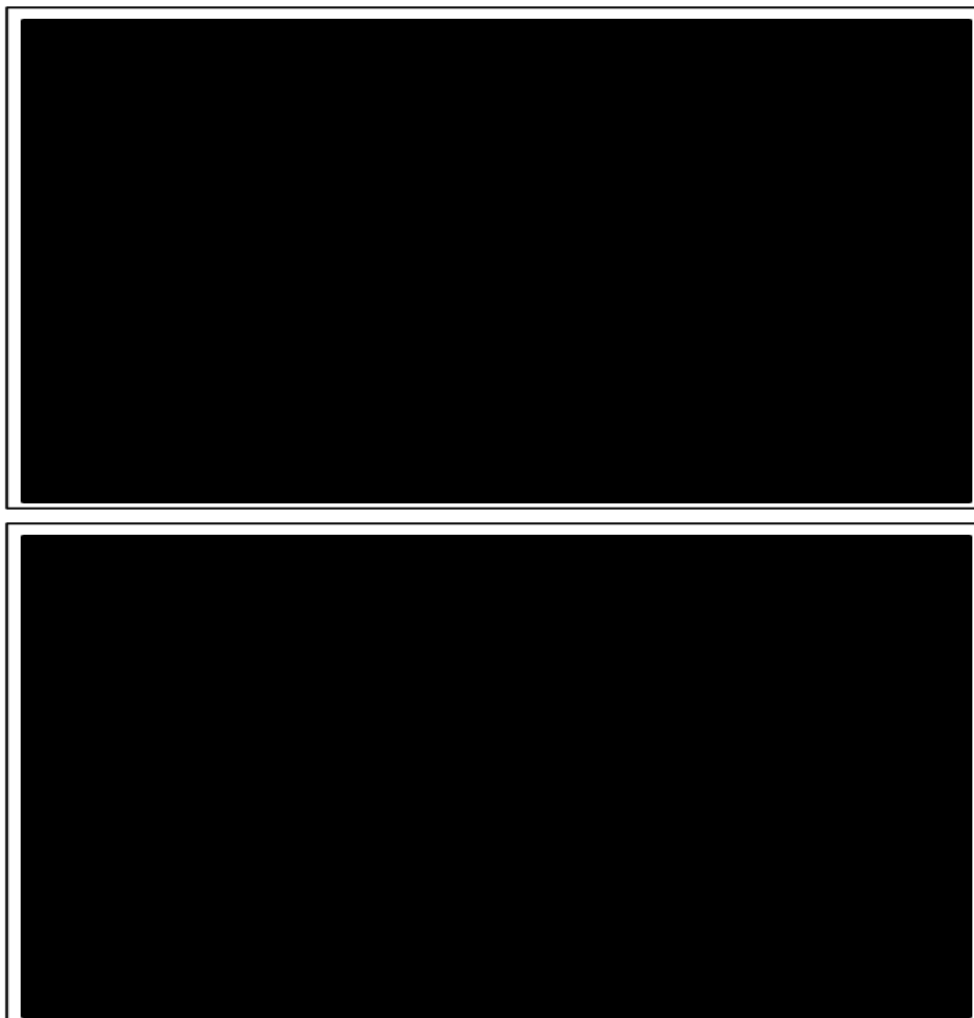


Figure 10. Meta-analysis results. Patients experiencing serious infections, Risk Ratio (above) and Risk Difference (below).



Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende upadacitinib til behandling af rygsøjlegigt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. april 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	112053
----------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Rygsøjlegigt	4
2.2	Upadacitinib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål	10
4.	Litteratursøgning	10
5.	Den endelige ansøgning	11
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
8.	Relation til behandlingsvejledning	15
9.	Referencer	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
11.	Versionslog	20
12.	Bilag	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21

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

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



1. Begreber og forkortelser

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



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Abbvie, som ønsker, at Medicinrådet vurderer upadacitinib (RINVOQ) til rygsøjlegigt, nærmere bestemt ankyloserende spondylitis (AS). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 30. december 2020. Abbvie fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 10. december 2020

2.1 Rygsøjlegigt

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

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

Rygsøjlegigt opdeles i to grupper: ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk axSpA (nr-axSpA). Denne protokol omhandler kun AS. Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen AS ifølge de modificerede New York-kriterier for AS [5].

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

På grund af det komplekse sygdomsbillede stilles diagnosen optimalt i et samarbejde mellem reumatologer, radiologer og evt. andre speciallæger, særligt hos patienter, hvor symptomer, kliniske fund og/eller den radiologiske beskrivelse er vanskelig at tolke [2].



2.2 Upadacitinib

Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK)-inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen og i den beskadigelse af leddene, som finder sted ved rygsøjlegigt.

Der er tale om en indikationsudvidelse til patienter med AS med følgende EMA-indikation:

RINVOQ er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på konventionel behandling.

Den anbefalede daglige dosis af upadacitinib er 15 mg oralt. Lægemidlet er formuleret som en depottablet.

Upadacitinib er i forvejen indiceret til behandling af kronisk leddegigt, og Medicinrådet anbefalede det som mulig standardbehandling i september 2020 [6]. Sideløbende med denne vurdering er Medicinrådet ved at vurdere upadacitinib til patienter med psoriasisartrit (PsA).

2.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer som beskrevet i afsnit 2.1. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt eventuel medicinsk behandling kan påbegyndes [7]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [8].

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

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

Jf. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins (RADS) lægemiddelrekommandation er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab [9]. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andet end led, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse), vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [2].



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

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

3. Kliniske spørgsmål

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

Upadacitinib er ikke godkendt til behandling af uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Medicinerådets vurdering af upadacitinib vil derfor ikke omhandle patienter med AS, der også har en af disse sygdomme. Derudover afspejler det kliniske spørgsmål, at der i dansk klinisk praksis skelnes mellem såkaldt behandlingsnaive patienter (der ikke tidligere har været behandlet med bDMARDs og skal begynde behandling med en af disse) og behandlingserfarne patienter (der tidligere har været behandlet med bDMARDs og skal skifte til en anden).

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af rygsøjlegigt [9].



Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons på ASAS40	15 %-point
			Andel patienter, der oplever respons på BASDAI50	15 %-point
			Andel patienter, der opnår ASDAS < 2,1	15 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 %-point
			Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, energi-subdomæne	7,8 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary	3,1 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary	7,2 point
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen	10 %-point

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

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

ASAS40 = Assessment in SpondyloArthritis international Society 40 % forbedring, BASDAI50 = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50 % forbedring, SF36 = Short Form 36.



3.2.1 Kritiske effektmål

Sygdomsaktivitet

Studier har vist, at patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår signifikant forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [10,11]. Fagudvalget betragter derfor sygdomsaktivitet som et selvstændigt kritisk effektmål og ikke som et surrogat for livskvalitet. Sygdomsaktivitet kan bl.a. måles ved de kompositte værktøjer ASAS, BASDAI og ASDAS.

ASAS

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

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ASAS40, er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste kliniske relevante forskel taget udgangspunkt i, at ca. 40 % af patienterne på den nuværende standardbehandling (adalimumab) opnår ASAS40 [12,13]. Dette er ligeledes i overensstemmelse med Medicinrådets protokol vedr. ixekizumab til rygsøjlegigt.

BASDAI

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

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår BASDAI50, er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste kliniske relevante forskel taget udgangspunkt i, at ca. 40 % af patienterne på den nuværende standardbehandling (adalimumab) opnår BASDAI50 [12,13]. Dette er ligeledes i overensstemmelse med Medicinrådets protokol vedr. ixekizumab til rygsøjlegigt.

ASDAS

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



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

Bivirkninger

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger. Der findes ikke studier, der beskriver, hvor stor en andel patienter der skal ophøre med behandling grundet uønskede hændelser, før det er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at den mindste kliniske relevante forskel er 5 %-point mellem grupperne, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol vedr. ixekizumab til rygsøjlegigt.

Alvorlige infektioner

Udover behandlingsophør grundet uønskede hændelser ønses antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, fordi de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at den mindste kliniske relevante forskel er 5 %-point, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol vedr. ixekizumab til rygsøjlegigt.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af upadacitinibs og komparators bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlernes produktresuméer.

Medicinrådet har tidligere udtrykt en bekymring for den øgede risiko for lungeemboli og venøs tromboemboli (VTE) hos patienter med risikofaktorer for VTE samt øget risiko for alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med JAK-hæmmeren tofacitinib [14]. Medicinrådet har i den forbindelse fundet, at det ikke kan udelukkes, at der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere. Derfor ønsker fagudvalget i gennemgangen af upadacitinibs bivirkningsprofil en redegørelse for, om der er fremkommet nye data, der kan belyse, om behandling med upadacitinib, ligesom tofacitinib, kan medføre risiko for lungeemboli og VTE samt alvorlige infektioner hos patienter over 65 år.

Sluttelig ønsker fagudvalget en redegørelse for lægemidlernes toksicitet ift. hhv. reproduktion og malignitet.

Livskvalitet (SF-36)

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



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

I kliniske studier bliver livskvalitet ofte opgjort på de individuelle subdomæner eller de to sammenfattede scorere fremfor på en global score for SF-36. Fagudvalget ønsker data på subdomænet energi (*vitality*) og de to sammenfattede scorere for mental sundhed og fysiske komponenter, da disse betragtes som særligt vigtige parametre i patienternes livskvalitet. Inden for kronisk leddegigt er der for subdomænet energi og for den sammenfattede score for mental sundhed blevet rapporteret mindste klinisk relevante forskelle på hhv. 7,8 og 3,1 point [15]. Ligeledes inden for kronisk leddegigt er der for den sammenfattede score for fysiske komponenter blevet rapporteret en mindste klinisk relevant forskel på 7,2 point [16]. Fagudvalget finder, at disse mindste klinisk relevante forskelle rapporteret for kronisk leddegigt også kan anvendes inden for rygsøjlegigt.

3.2.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data,

¹ For yderligere detaljer se [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#)



der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets princippapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor upadacitinib er sammenlignet direkte med adalimumab. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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

5. Den endelige ansøgning

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

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.



- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).



- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

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

Særlige forhold i denne protokol

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

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

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.



- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingsslængde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

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

7. Andre overvejelser

For lægemidler til behandling af rygsøjlegigt er der generelt begrænset evidens for effekten hos patienter, der har oplevet behandlingssvigt, og som skal skifte til en ny behandling (behandlingserfarne patienter). Pga. sygdommens ofte komplekse sygdomsbillede er valget af behandling efter behandlingssvigt individuelt, og der er flere hensyn afhængigt af patientens symptomer. Dermed er det også vanskeligt at definere én bestemt behandling. Fagudvalget er imidlertid opmærksom på, at der findes et studie, der undersøger effekten af upadacitinib hos patienter med AS, der har haft utilstrækkelig effekt eller toksicitet ved behandling med en TNF-hæmmer (SELECT AXIS 2-studiet). Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger leverer en narrativ gennemgang af data fra SELECT AXIS 2-studiet for at få belyst effekten af upadacitinib hos behandlingserfarne patienter med AS.



8. Relation til behandlingsvejledning

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



9. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3. Tilgængelig fra: <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/PatientinformationRygsoejlegigt.pdf>
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017; Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/aksial-spondyloarthritis/>
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4362/bgn-aspa-31-237690.pdf>
5. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [internet]. 1984;27(4):361–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780270401>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende upadacitinib til kronisk leddegigt. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/l4ld20hh/medicinraadets_anbefaling_vedr_upadacitinib_til_kronisk_leddegigt_-_vers-_1-0_adlegacy.pdf
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
8. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Aksiale Spondylartropatier (aksial SPA). 2019;(139092):1–7. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/bzwbehnh/laegemiddelrek-for-biologisk-beh-af-aksiale-spondylartropatie-3-5_adlegacy.pdf
10. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology* [internet]. 2016;55(1):80–8. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev267>
11. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial s. *Arthritis Res Ther* [internet].



2014;16(4):R164. Tilgængelig fra: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4680>

12. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [internet]. 2006;54(7):2136–46. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21913>
13. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2013;72(6):815–22. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201766>
14. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutant infliximab og tofacitinib. 2020;(Juni). Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg_til_medicinrådets_behandlingsvejledning_for_kronisk_leddegigt_vedr_sc_infliximab_og_tofacitinib-vers-_2-0_adlegacy.pdf
15. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [internet]. 2000;43(7):1478–87. Tilgængelig fra: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(200007)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M)
16. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2014;66(12):1783–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22392>



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1

Søgstreng til PubMed:

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	Spondylarthritis[mh:noexp] OR Spondylitis, Ankylosing[mh]	Søgetermer for populationen
2	ankylosing spondylitis[tiab]	
3	axial spondyloarthritis[tiab] OR axial SpA[tiab] OR axSpA[tiab]	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	upadacitinib[nm]	Søgetermer for intervention og komparatorer
6	upadacitinib[tiab] OR ABT-494[tiab] OR rinvoq*[tiab]	
7	adalimumab[mh]	
8	adalimumab[tiab] OR humira*[tiab] OR D2E7[tiab] OR amjevita*[tiab] OR cylezo*[tiab]	
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	
10	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	Filter til identifikation af RCT'er
11	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
12	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
13	#11 OR #12	
14	#4 AND #9 AND #10 NOT #13	Endelig søgning

Feltkoder: mh = MeSH Term nm = Supplementary Concept/Substance tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords pt = publication type



Søgestreng til CENTRAL:

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	spondylarthritis:kw	Søgetermer for populationen
2	(ankylosing spondylitis OR Spondylitis, Ankylosing):ti,ab,kw	
3	(axial next (spondyloarthritis OR SpA)):ti,ab OR axSpA:ti,ab	
4	#1 or #2 or #3	
5	(upadacitinib or ABT-494 or rinvoq*):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer
6	(adalimumab or humira* or D2E7 OR amjevita* OR cyltezo*):ti,ab,kw	
8	#5 or #6	
9	#4 and #8	
10	("conference abstract" or review):pt	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
11	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
12	NCT*:au	
13	#10 or #11 or #12	
14	#9 not #13	
15	#14 not pubmed:an	Endelig søgning

Feltkoder: ti: title ab: abstract kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase. pt = publication type