

# Medicinrådets vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt

## **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 sammenfatter vi 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.

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 85016

Versionsnummer 1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	4
2	Begreber og forkortelser .....	6
3	Introduktion.....	7
3.1	Kronisk leddegigt.....	7
3.2	Upadacitinib.....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
4	Metode .....	8
5	Resultater .....	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	10
5.1.1	Litteratur.....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	19
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	20
5.2.1	Litteratur.....	20
5.2.2	Databehandling og analyse.....	21
5.2.3	Evidensens kvalitet.....	22
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	22
5.2.5	Fagudvalgets konklusion .....	25
5.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	26
5.3.1	Litteratur.....	26
5.3.2	Databehandling og analyse.....	27
5.3.3	Evidensens kvalitet.....	28
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	29
5.3.5	Fagudvalgets konklusion .....	36
5.4	Klinisk spørgsmål 4 .....	36
5.4.1	Litteratur.....	36
5.4.2	Databehandling og analyse.....	36
5.4.3	Evidensens kvalitet.....	36
5.4.4	Effektestimater og kategorier .....	36
5.4.5	Fagudvalgets konklusion .....	37
6	Andre overvejelser.....	37
7	Relation til behandlingsvejledning.....	37
8	Referencer .....	38

9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	40
10	Versionslog .....	41
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	42
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	42
11.2	GRADE-profil.....	45
11.2.1	GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. adalimumab .....	45
11.2.2	GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. MTX .....	47
11.2.3	GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. placebo.....	48

## 1 Medicinrådets konklusion

### Upadacitinib er blevet vurderet til fire patientpopulationer:

1. *Upadacitinib i kombination med methotrexat til patienter i methotrexat-behandling med fortsat moderat til svær kronisk leddegigt og som ikke tidligere har modtaget biologisk/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs).* Medicinrådet finder, at den samlede merværdi af upadacitinib i kombination med methotrexat giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab i kombination med methotrexat. Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.
2. *Upadacitinib i kombination med methotrexat til patienter i methotrexat-behandling med fortsat moderat til svær kronisk leddegigt trods bDMARDs/tsDMARDs behandling.* Medicinrådet finder, at den samlede værdi af upadacitinib i kombination med methotrexat sammenlignet med adalimumab i kombination med methotrexat **ikke kan kategoriseres** pga. manglende komparativ analyse. Medicinrådet vurderer dog, at upadacitinib i kombination med methotrexat samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end adalimumab i kombination med methotrexat, og at de to behandlinger er ligeværdige. Pga. manglende komparativ analyse er evidensens kvalitet ikke vurderet.
3. *Upadacitinib monoterapi til patienter med moderat til svær kronisk leddegigt, som ikke tidligere har modtaget bDMARDs/tsDMARDs behandling og hvor behandling med konventionel syntetisk behandling (csDMARD) ikke er en mulighed.* Medicinrådet finder, at den samlede værdi af upadacitinib monoterapi sammenlignet med tofacitinib monoterapi **ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet vurderer dog, at upadacitinib er et ligeværdigt alternativ til tofacitinib hvad angår effekt. På baggrund af det foreliggende datagrundlag, synes der ikke at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib som for tofacitinib. Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.
4. *Upadacitinib monoterapi til patienter med moderat til svær kronisk leddegigt trods bDMARDs/tsDMARDs behandling og hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed.* Medicinrådet finder, at den samlede værdi af upadacitinib monoterapi sammenlignet med tofacitinib monoterapi **ikke kan kategoriseres**. pga. manglende komparativ analyse. Medicinrådet fremhæver, at der ikke er noget, der taler for, at balancen mellem effekt og bivirkninger af upadacitinib monoterapi sammenlignet med tofacitinib monoterapi til behandlingserfarne patienter adskiller sig fra behandlingsnaive patienter (punkt 3). Her vurderede Medicinrådet, at upadacitinib er ligeværdigt med tofacitinib hvad angår effekt og at der på baggrund af det foreliggende datagrundlag, ikke synes at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib som for tofacitinib. Pga. manglende komparativ analyse er evidensens kvalitet ikke vurderet.

**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.

**Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

**Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:**

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

ACR50	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD	Biologisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
CI	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
CPK	Kreatinfosfokinase
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	Konventionelt syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
DANBIO	Dansk reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase
DAS28-CRP	<i>Disease Activity Score 28-C-reactive protein</i>
DAS28-ESR	<i>Disease Activity Score 28- erythrocyte sedimentation rate</i>
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drug</i>
DVT	Dyb venetrombose
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JAK	Janus kinase
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MTX	Methotrexat
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RR	Relativ risiko
SJC66	<i>Swollen joint count in 66 joints</i>
TNF	Tumor nekrosis faktor
tsDMARD:	Targeteret syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
TSS:	<i>Total sharp score</i>
VAS	<i>Visual Assessment Scale</i>
VTE:	Venøs tromboemboli

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af upadacitinib til kronisk leddegigt er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet på baggrund af fremsendt endelig ansøgning fra AbbVie A/S. Medicinrådet modtog ansøgningen den 16. marts 2020.

#### 3.1 Kronisk leddegigt

Kronisk leddegigt er en systemisk og fremadskridende sygdom [1], der er karakteriseret ved betændelse i led og lednære strukturer, hvilket kan medføre leddestruktion. De vigtigste symptomer er ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne. For en betydelig del af patienterne er funktionsevnen nedsat i en grad, så de bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre symptomer fra andet end led, blandt andet hjerte-kar-sygdomme. Kronisk leddegigt er forbundet med øget dødelighed, især pga. åreforsnævring og lungeinvolvering. Der er mange forskellige årsager, som spiller sammen ved udvikling af kronisk leddegigt, hvor genetik (visse vævstyper) og miljøfaktorer (f.eks. tobaksrygning) spiller en rolle.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, hvilket er kriterier, som er defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [2]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, blodprøver (autoimmun serologi og akutfase respons), og hvor længe symptomerne har varet.

Kronisk leddegigt forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. En populationsbaseret dansk undersøgelse fra 2007 viser, at der årligt er mellem 32 og 35 nye tilfælde pr. 100.000, og at sygdommen forekommer hyppigst hos kvinder [3]. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2018 registreret 22.724 patienter i behandling for kronisk leddegigt [4]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [5].

#### 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 kronisk leddegigt.

Upadacitinib til kronisk leddegigt har følgende EMA-indikation:

*RINVOQ (upadacitinib) er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD's). RINVOQ kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.*

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

#### 3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere kronisk leddegigt, men tidlig behandling kan bremse sygdommen og bedre prognosen. Behandlingen er principielt livslang og består af immunhæmmende medicin, der er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling (NSAID)) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)). Tidlig og



målrettet behandling er vigtig for at forebygge leddestruktion. Behandlingen er en specialistopgave, som varetages af reumatologer.

Methotrexat (MTX), en konventionel syntetisk DMARD (csDMARD), er førstevalg ved opstart af behandling med DMARDs. Hvis MTX ikke har tilfredsstillende effekt, bliver det kombineret med andre csDMARDs, typisk Salazopyrin og hydroxychloroquin (triplebehandling). Hvis patienten heller ikke her opnår lav sygdomsaktivitet/remission, er næste behandlingsmulighed biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs), enten i kombination med MTX (kombinationsbehandling) eller som monoterapi. De biologiske DMARDs kan opdeles i tumor nekrosis faktor (TNF)-hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer (rituximab, tocilizumab, sarilumab, abatacept og anakinra). Dertil kommer de targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs) (baricitinib og tofacitinib).

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2018 registreret 22.724 patienter i behandling for kronisk leddegigt, hvoraf ca. 5.700 var i behandling med bDMARDs/tsDMARDs [4]. De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs/tsDMARDs. For nogle patienter er behandling med csDMARD ikke en mulighed pga. toksicitet og intolerans. Her vil bDMARDs/tsDMARDs monoterapi være eneste mulige behandling. Et studie fra 2015 baseret på data fra DANBIO [6] viser, at 19 % af patienter med kronisk leddegigt var i bDMARDs/tsDMARDs monoterapi (ca. 1.100 patienter). Af disse var 70 % (ca. 770 patienter) initieret på monoterapi med bDMARDs, og ca. 30 % (ca. 330 patienter) havde tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

Antallet af patienter med kronisk leddegigt i behandling med bDMARDs/tsDMARDs er stigende. Således er antallet vokset med ca. 1.500 patienter siden 2010 [7–10], hvilket svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 250 patienter pr. år siden 2010. Der er før 2010 beskrevet en stigning på ca. 500 behandlingsnaive patienter pr. år [11], og det skønnes, at det egentlige tal ligger et sted imellem 250 og 500. Fagudvalget anslår, at 10–15 % af patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs vil skifte præparat i løbet af et år, hvilket hovedsageligt skyldes mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger. Det vil sige, at omkring 700 patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs i 2018 vil have skiftet lægemiddel i løbet af et år.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af upadacitinib beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne. Der skelnes mellem behandlingsnaive (patienter, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs og skal startes på en af disse) og behandlingserfarne (patienter, der tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs og skal skiftes til en anden) samt mellem kombinationsterapi og monoterapi.

De kliniske spørgsmål er:

*Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab<sup>1</sup> i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

*Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab<sup>1</sup> i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

---

<sup>1</sup> Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af henholdsvis behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter [12].

*Klinisk spørgsmål 3: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib<sup>2</sup> som monoterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

*Klinisk spørgsmål 4: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib<sup>2</sup> som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

De valgte effektmål kan ses i tabel 1.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons	15 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der, ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 procentpoint
			Andel patienter der, oplever alvorlige infektioner	5 procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der, ophører behandling	10 procentpoint
Total Sharp Score, TSS	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter uden progression	10 procentpoint
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der, oplever respons	15 procentpoint

<sup>2</sup> Ved udarbejdelsen af protokollen var tofacitinib førstevalg i daværende lægemiddelrekommandation for monoterapi af henholdsvis behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Tofacitinibs anbefaling er sidenhen blevet ændet. I nuværende lægemiddelrekommandation er etanercept blevet førstevalg [12]. Se yderligere i afsnit 5.3.4.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 1.

Ansøgningen baserer sig på de 2 artikler, der er angivet i protokollen. Begge artikler er baseret på det kliniske studie SELECT-COMPARE [13,14].

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for upadacitinib [15,16] og adalimumab [17].

#### Studiekaraktistika

*SELECT-COMPARE* [13,14]: Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af upadacitinib i kombination med MTX sammenlignet med placebo eller adalimumab i kombination med MTX til patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods MTX-behandling. Studiet var designet til at undersøge kliniske og funktionelle endepunkter samt hæmning af radiografisk progression hos patienter, der modtog upadacitinib eller placebo. Derudover var studiet designet og styrkeberegnet til at undersøge noninferioritet samt superioritet af upadacitinib sammenlignet med adalimumab på de kliniske og funktionelle endepunkter. Patienterne blev randomiseret 2:2:1 til upadacitinib (n = 651), placebo (n = 651) og adalimumab (n = 327), mens de fortsatte på MTX. Randomiseringen var stratificeret efter tidligere brug af bDMARDs og geografi. Studiet kørte over 48 uger med en præspecificeret, ublindt analyse ved 26 uger [13] efterfulgt af en ekstensionsperiode op til 48 uger [14]. Ved manglende effekt ved uge 14, 18 og 22 kunne patienter skifte behandling fra placebo og adalimumab til upadacitinib og fra upadacitinib til adalimumab (blindet rescue treatment). Ved uge 26 blev alle patienter i placeboarmen samt dem med manglende effekt i adalimumabarmen skiftet til upadacitinib, og patienter med manglende effekt i upadacitinibarmen blev skiftet til adalimumab. Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var *American College of Rheumatology 20 % response (ACR20)* og *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein (DAS28-CRP) < 2,6*. ACR20 er et komposit mål defineret som 20 % forbedring i både ømme og hævede led samt 20 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (*Visual Assessment Scale (VAS)-global*), lægens overordnede vurdering (*VAS-doctor*), HAQ-DI score og CRP. DAS28 er ligeledes et komposit mål, som måler sygdomsaktivitet ved at kombinere antal ømme og hævede led ud af 28 led, CRP (DAS28-CRP) eller *erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)* og patientens VAS-global. Værdier ligger fra 2,0 til 10,0, hvor en værdi under 2,6 betegnes som remission. Sekundære effektmål i SELECT-COMPARE-studiet inkluderede blandt andet ACR50, ACR70, livskvalitet, modified total Sharp score (mTSS) og sikkerhed.

Population

Tabel 2 lister baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-COMPARE-studiet.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-COMPARE\***

	<b>Upadacitinib + MTX (n = 651)</b>	<b>Adalimumab + MTX (n=327)</b>
Kvinder, antal (%)	521 (80)	259 (79)
Sygdomsvarighed i år	8 ± 8	8 ± 8
Alder i år	54 ± 12	54 ± 12
Tidligere brug af bDMARDs, antal (%)	54 (8)	34 (10)
SJC66	17 ± 10	16 ± 9
DAS28-ESR	6,4 ± 1,0	6,5 ± 1,0
HAQ-DI	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6
mTSS	34 ± 50	35 ± 47

\*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret.

SJC66 = *Swollen joint count in 66 joints* (antal hævede led ud af 66 led); DAS28-ESR = *Disease Activity Score 28- erythrocyte sedimentation rate*; mTSS = *modifieret total Sharp/van der Heijde score*; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*.

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de tre studiearme, og at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog, at 10 % af studiepopulationen tidligere har modtaget biologisk behandling, mens det kliniske spørgsmål omfatter biologisk behandlingsnaive patienter, dvs. patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med bDMARDs eller tsDMARDs. Fagudvalget vurderer, at denne forskel kan underestimere behandlingseffekten. Da det gælder for begge interventionsarme (upadacitinib + MTX og adalimumab + MTX) finder fagudvalget imidlertid, at det ikke er af betydning for vurderingen af den kliniske merværdi.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af upadacitinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX med data fra SELECT-COMPARE-studiet. Ansøger har indsendt data for alle effektmål efter 48 ugers opfølgningstid [14].

Den direkte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget og sekretariatet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

- Ifølge EMA-indikationen kan upadacitinib kun gives i kombination med methotrexat og ikke andre csDMARDs, som det fremgår i det kliniske spørgsmål. Dette vil blive fremhævet i konklusionen.
- Alle sikkerhedseffektmål er opgjort som rater per 100 patient-år, hvilket afviger fra det, der blev defineret i protokollen (andel patienter). Derfor vil kategoriseringen af effektmålet bivirkninger basere sig på den relative forskel, da den absolutte forskel ikke kan sammenlignes med den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel (to forskellige måleenheder). Der tages højde for de afvigende data ved vurderingen af evidensens kvalitet.

- Data stammer fra alle randomiserede patienter i upadacitinib- og adalimumabarmen. Under studiet kunne patienter skifte behandling ved manglende effekt, dvs. patienter med utilstrækkelig effekt på adalimumab kunne skifte til upadacitinib og omvendt (skiftepatienter, se studiekarakteristika i afsnit 5.1.1). I studieperioden skiftede 252 (39 %) patienter fra upadacitinib til adalimumab pga. manglende effekt og 159 (49 %) patienter fra adalimumab til upadacitinib pga. manglende effekt. Det betyder, at der er en vis usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af den rapporterede effektforskel, da patienterne ikke nødvendigvis under hele opfølgningstiden modtog den intervention, de blev randomiseret til ved studiestart. Desuden har flere patienter fra adalimumabarmen skiftet over til upadacitinib sammenlignet med patienter fra upadacitinibarmen til adalimumab. Da primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)), vurderer fagudvalget, at usikkerheden vedr. skiftepatienter påvirker effektforskelen minimalt.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekte evidens (absolut effektforskel for bivirkninger opgjort med en anden måleenhed end defineret i protokollen) og unøjagtighed (øvre grænse for konfidensintervallet på RR for effektmålet alvorlige infektioner overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi).

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som upadacitinib i kombination med MTX tilbyder sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX hos behandlingsnaive patienter i MTX-behandling og med moderat til svær kronisk leddegigt, er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

### 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.

**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Andel patienter, der oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	8,9 %-point [1,9; 17,1]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,22 [1,05; 1,43]	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	Kan ikke kategoriseres*		RR: 0,67 [0,47; 0,94]	Merværdi af ukendt størrelse	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (MKRF: 5 %-point)		Kan ikke kategoriseres *		RR: 0,95 [0,57; 1,60]	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	-5,9 %-point [-9,7; -0,9]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,75 [0,59; 0,96]	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
Total Sharp Score, TSS	Andel patienter uden progression (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	-2,1 %-point [-6,3; 2,4]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,98 [0,93; 1,03]	Ingen dokumenteret merværdi	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Andel patienter, der oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Vigtigt	10,1 %-point [3,0; 18]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,19 [1,06; 1,35]	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Ingen dokumenteret merværdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

MKRF: mindste klinisk relevante forskel, CI: konfidensinterval, RR: relativ risiko.

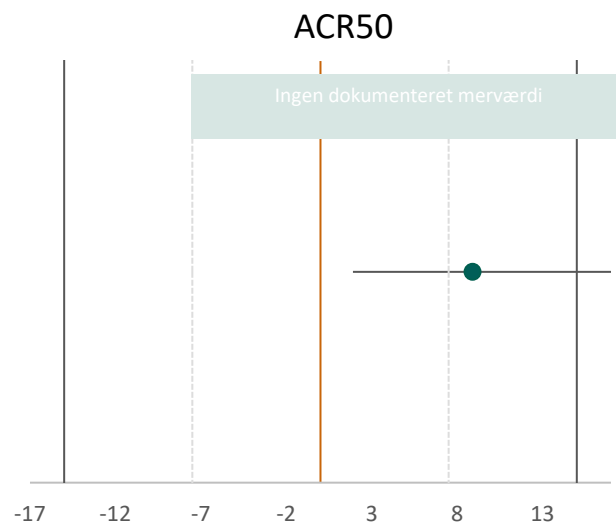
\*Absolut effektforskel opgjort som rate per 100 patient-år, som ikke kan sammenlignes med MKRF pga. forskellige måleenheder. Kategorisering i henhold til Medicinrådets metoder er derfor ikke mulig.

### ACR50

Som beskrevet i protokollen er effektmålet ACR50 kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det ifølge fagudvalget er det primære mål for effekt. Desuden indgår det som et kritisk effektmål i behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. ACR50 er defineret som 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, lægens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, HAQ-DI-score og C-reaktivt protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkeligt for at definere respons, hvorimod en 20 % forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

ACR50 er et positivt effektmål, hvor stigning i hændelsesraten er ønsket. ACR50 kategoriseres i henhold til tabel 2 (relativ effektforskel) og 3 (absolut effektforskel) i Medicinrådets metodehåndbog [18].

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



**Figur 1:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ACR50. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger mellem de to stiplede linjer, kategoriseres effektmålet som ingen dokumenteret merværdi. Kategoriboksen markerer, hvor grænsen for kategorien ligger fra.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (8,9 %-point, til fordel for upadacitinib i kombination med MTX, sammenlignet med MKRF på 15 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. ACR50.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 1,22 [1,05; 1,43] (se tabel 3), har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. ACR50.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. ACR50 sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 8,9 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 15 %-point.

### *Bivirkninger*

Det sammensatte effektmål bivirkninger skulle jf. protokollen opgøres som *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner* samt en *gennemgang af upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler*. Effektmålet bivirkninger blev vægtet som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen.

Bivirkninger er et negativt effektmål, hvor stigning i hændelsesraten ikke er ønsket. Effektmålet kategoriseres i henhold til tabel 1 (relativ effektforskel) og 3 (absolut effektforskel) i Medicinrådets metodehåndbog [18].

De absolutte forskelle vedr. de effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *alvorlige bivirkninger* kan ikke sammenlignes med de forhåndsdefinerede MKRF pga. forskellige måleenheder. Kategorisering af de absolutte effektforskelle for disse de effektmål er derfor ikke mulig i henhold til Medicinrådets metoder.

### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Der var 7,4 hændelser per 100 patient-år hos upadacitinib sammenlignet med 11,1 hændelser per 100 patient-år hos adalimumab. Det giver en absolut effektforskel på 3,7 hændelser per 100 patient-år, hvad angår effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, til fordel for upadacitinib i kombination med MTX. På baggrund af data er den foreløbige kategorisering ikke mulig.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

### *Alvorlige infektioner*

Der var 4,1 alvorlige infektioner per 100 patient-år hos upadacitinib sammenlignet med 4,3 alvorlige infektioner per 100 patient-år hos adalimumab. Det giver en absolut effektforskel på 0,2 alvorlige infektioner per 100 patient-år, til fordel for upadacitinib i kombination med MTX. På baggrund af data er den foreløbige kategorisering ikke mulig.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, kan upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt **ikke kategoriseres** vedr. alvorlige infektioner.

### *Gennemgang af bivirkningsprofiler*

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for upadacitinib og adalimumab tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende studier. Derudover sammenligner fagudvalget udvalgte bivirkninger mellem de to lægemidler fra SELECT-COMPARE-studiet.

### **Upadacitinib**

De hyppigst indberettede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner (13,5 %), kvalme (3,5 %), øget kreatinfosfokinase (CPK) i blodet (2,5 %) og hoste (2,2 %). De hyppigste alvorlige bivirkninger er alvorlige infektioner f.eks. lungebetændelse og bakteriel hudinfektion. Der er også rapporteret om infektioner, som kan opstå, når immunforsvaret er svækket (opportunistiske infektioner) f.eks. pga. immundæmpende medicin, herunder tuberkulose, herpes zoster i flere dermatomer, svampeinfektion i mund/spiserør og gærsvampeinfektion (cryptokokkose). Øvrige bivirkninger af særlig interesse inkluderer kardiovaskulær risiko, malignitet, venøs tromboemboli (VTE), forhøjede lipider og leverenzymers samt hæmatologiske anomalier [16]. Sjældne bivirkninger som malignitet og kardiovaskulær påvirkning undersøges videre i post-marketing studier.



### Adalimumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem), kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte. Der er rapporteret alvorlige bivirkninger, da adalimumab er en TNF-antagonist, der påvirker immunsystemet og dermed også kroppens forsvar mod infektion og kræft. Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om dødelige og livstruende infektioner (inklusive blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), hepatitis B-reakivering og forskellige maligniteter (inklusive leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom). Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner [17].

I SELECT-COMPARE-studiet var antallet af alvorlige og opportunistiske infektioner sammenligneligt mellem upadacitinib og adalimumab. Forekomsten af herpes zoster infektioner var højere hos patienter, der modtog upadacitinib end adalimumab (3,1 vs. 1,3 per 100 patient-år). Denne observation har også været rapporteret for andre JAK-hæmmere. Forekomsten af maligne og kardiovaskulære tilfælde var sammenlignelig i studiet. Det samme gjaldt for VTE [14].

#### *Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger*

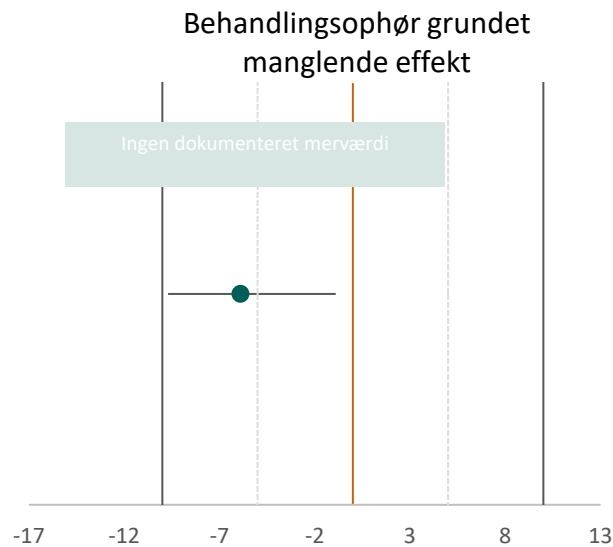
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. det sammensatte effektmål bivirkninger. Fagudvalget har lagt vægt på, at de relative effektforskelle ikke er af klinisk betydning, og at upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler er sammenlignelige.

#### *Behandlingsophør grundet manglende effekt*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er relevant at afdække forskelle i, hvor mange patienter der ikke har effekt af et lægemiddel med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Behandlingsophør grundet manglende effekt er et negativt effektmål, hvor stigning i hændelsesraten ikke er ønsket. Effektmålet kategoriseres i henhold til tabel 1 (relativ effektforskel) og 3 (absolut effektforskel) i Medicinrådets metodehåndbog [18].

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



**Figur 2:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet manglende effekt. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den øvre grænse for konfidensintervallet ligger mellem de to stiplede linjer, kategoriseres effektmålet som ingen dokumenteret merværdi. Kategoriboksen markerer, hvor grænsen for kategorien ligger fra.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (5,9 %-point, til fordel for upadacitinib i kombination med MTX, sammenlignet med MKRF på 10 %-point). Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,75 [0,59; 0,96] (se tabel 3), har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt.

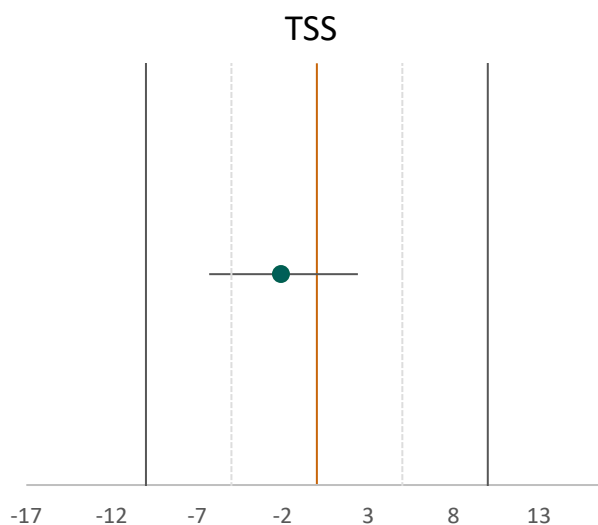
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 5,9 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 10 %-point.

### *Total Sharp Score (TSS)*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet TSS et relevant radiologisk effektmål, som er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [19].

TSS opgøres som andel patienter uden progression og er dermed et positivt effektmål, hvor stigning i hændelsesraten er ønsket. Effektmålet kategoriseres i henhold til tabel 2 (relativ effektforskel) og 3 (absolut effektforskel) i Medicinrådets metodehåndbog [18].

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



**Figur 3:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for TSS. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punktestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (2,1 %-point, til fordel for adalimumab i kombination med MTX, sammenlignet med MKRF på 10 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib i kombination med MTX vedr. TSS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 0,98 [0,93; 1,03] (se tabel 3), har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. TSS.

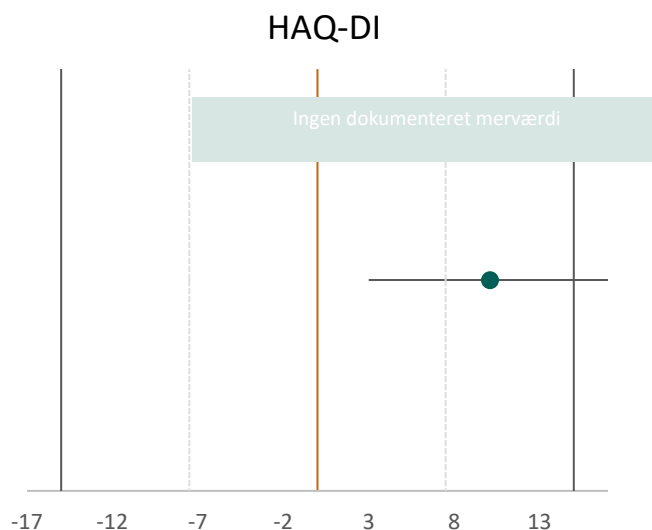
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har en merværdi som, **ikke kan kategoriseres** vedr. TSS sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på -2,1 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 10 %-point.

#### HAQ-DI

Som beskrevet i protokollen er effektmålet HAQ-DI vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

HAQ-DI er et positivt effektmål, hvor stigning i hændelsesraten er ønsket. Effektmålet kategoriseres i henhold til tabel 2 (relativ effektforskel) og 3 (absolut effektforskel) i Medicinrådets metodehåndbog [18].

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



**Figur 4:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for HAQ-DI. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger mellem de to stiplede linjer, kategoriseres effektmålet som ingen dokumenteret merværdi. Kategoriboksen markerer, hvor grænsen for kategorien ligger fra.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punktestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (10,1 %-point, til fordel for upadacitinib i kombination med MTX, sammenlignet med MKRF på 15 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. HAQ-DI.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 1,19 [1,06; 1,35] (se tabel 3), har upadacitinib i kombination med MTX foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. HAQ-DI.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. HAQ-DI sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 10,1 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 15 %-point.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

På baggrund af de aggregerede merværdier for de enkelte effektmål vurderer fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX til behandlingsnaive patienter i MTX-behandling og med moderat til svær kronisk leddegigt giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX.

Samlet set vurderer fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX, fordi samtlige effektmål indikerer, at der ikke kan påvises en klinisk effektforskel mellem de to behandlinger, og at upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler fremstår sammenlignelige.

Det understreges, at upadacitinib kun kan gives i kombination med MTX i henhold til EMA indikationen og ikke i kombination med andre csDMARDs.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

### 5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og fundet to fuldtekstartikler, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne stammer fra ét klinisk studie for upadacitinib (SELECT-BEYOND) [20,21]. Ansøger har ikke fundet litteratur på komparatoren adalimumab, der kunne bruges til sammenligning med SELECT-BEYOND-studiet.

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for upadacitinib [15,16] og adalimumab [17].

#### Studiekarakteristika

*SELECT-BEYOND* [20,21]: Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af upadacitinib i kombination med csDMARDs sammenlignet med placebo i kombination med csDMARDs til patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs. Studiet har en 12-ugers placebo-kontrolleret periode efterfulgt af en dobbeltblindet ekstension periode op til 5 år. Patienterne blev randomiseret 2:2:1:1 til upadacitinib 15 mg (n = 164), upadacitinib 30 mg (n = 164) og to placebogrupper (n = 2 x 85), mens de fortsatte på csDMARDs. Efter uge 12 skiftede den ene placebogruppe over til 15 mg upadacitinib og den anden over til 30 mg upadacitinib. Randomiseringen var stratificeret efter antal bDMARDs tidligere brugt; stratum 1 bestod af patienter med utilstrækkelig respons eller intolerance efter brug af 1-2 bDMARDs med samme virkningsmekanisme, og stratum 2 bestod af patienter med utilstrækkelig respons eller intolerance efter brug af minimum tre bDMARDs med samme virkningsmekanisme eller to bDMARDs med forskellig virkningsmekanisme. Patienter blev også stratificeret efter geografi. Studiet kører stadigvæk, og der er rapporteret data efter 24-ugers opfølgningstid. Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var ACR20 og DAS28-CRP < 2,8 ved uge 12, sekundære effektmål inkluderede blandt andet ACR50 ved uge 12, ACR70 ved uge 12, livskvalitet og sikkerhed.

#### Population

Tabel 2 lister baselinekarakteristika for patientpopulationen, der modtog henholdsvis placebo og 15 mg upadacitinib, i SELECT-BEYOND-studiet.

**Tabel 4. Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-BEYOND\***

	<b>Placebo + csDMARDS (n = 169)</b>	<b>Upadacitinib 15 mg + csDMARDS (n = 164)</b>
Kvinder, antal (%)	143 (85)	137 (84)
Alder i år	57,6 ± 11,4	56,3 ± 11,3
Tidligere brug af bDMARD, antal (%)		
1	83 (49)	86 (52)
2	46 (27)	40 (24)
≥ 3	40 (24)	38 (23)
Stratum 1 <sup>†</sup> , antal (%)	117 (69)	116 (71)
Stratum 2 <sup>‡</sup> , antal (%)	52 (31)	48 (29)
SJC66	16,3 ± 9,6	17,0 ± 10,8
DAS28-CRP	5,8 ± 1,0	5,9 ± 1,0
HAQ-DI	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,6

\*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret.

<sup>†</sup> patienter med utilstrækkelig respons eller intolerance efter brug af 1-2 bDMARDs med samme virkningsmekanisme; <sup>‡</sup> patienter med utilstrækkelig respons eller intolerance efter brug af minimum tre bDMARDs med samme virkningsmekanisme eller to bDMARDs med forskellig virkningsmekanisme; SJC66 = *Swollen joint count in 66 joints* (antal hævede led ud af 66 led); DAS28-CRP = *Disease Activity Score 28- C-reactive protein*; mTSS = *modifieret total Sharp/van der Heijde score*; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*.

Da der ikke foreligger noget data på komparatoren adalimumab, er der ikke grundlag for at sammenligne studiepopulationer. Fagudvalget finder, at patientkarakteristika i SELECT-BEYONDstudiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

Da ansøger ikke har fundet litteratur på komparatoren adalimumab til at besvare klinisk spørgsmål 2, er der ikke indsendt komparative analyser. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere de foreløbige og aggregerede kategorier efter Medicinrådets metoder.

Ansøger har indsendt resultater for samtlige effektmål, undtagen TSS og HAQ-DI, fra 15 mg upadacitinib studiearmen fra SELECT-BEYOND. Desuden har ansøger lavet en naiv sammenligning af de relative forskelle ved 12 uger fra SELECT-BEYOND med de metaanalyser, der blev lavet i Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt på det tilsvarende kliniske spørgsmål. Metaanalyserne er lavet på baggrund af data fra 5 bDMARDs (abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab) og indikerede, at der ikke var klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. I behandlingsvejledningen vurderede fagudvalget, at resultaterne fra metaanalysen kunne ekstrapoleres på de øvrige b/tsDMARDs, inklusive adalimumab.

Derudover har ansøger beskrevet resultater på skiftepatienter (patienter med utilstrækkelig effekt på adalimumab skiftes til upadacitinib og omvendt) fra SELECT-COMPARE-studiet [14]. Disse patienter svarer til interventionen og komparator defineret i klinisk spørgsmål 2, dvs. behandlingserfarne patienter, hvor upadacitinib bliver sammenlignet med adalimumab. Her findes der ikke noget data på de kritiske

forhåndsdefinerede effektmål, kun på DAS28-CRP, *clinical disease activity index* (CDAI), *simplified disease activity index* (SDAI) og HAQ-DI.

Fagudvalget og sekretariatet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

- Ifølge EMA-indikationen kan upadacitinib kun gives i kombination med methotrexat og ikke andre csDMARDs, som det fremgår i det kliniske spørgsmål. Dette vil blive fremhævet i konklusionen.
- Fagudvalget vurderer, at ansøgers naive sammenligning med de metaanalyser, der blev lavet i Medicinrådets behandlingsvejledning, er forbundet med væsentlig usikkerhed og ikke kan bidrage til den samlede kategori.
- Fagudvalget vurderer, at data på skiftepatienter fra SELECT-COMPARE ikke kan bidrage til vurderingen, da der ikke findes data på de kritiske forhåndsdefinerede effektmål.

Ved besvarelsen af det kliniske spørgsmål har fagudvalget foretaget en narrativ beskrivelse af data for upadacitinib (15 mg) for hvert effektmål på baggrund af SELECT-BEYOND-studiet. Desuden har fagudvalget forholdt sig til, om det er muligt at ekstrapolere fra behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 1), hvor der findes data.

Dermed er vurderingen af den samlede værdi af upadacitinib i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter baseret på den narrative beskrivelse af SELECT-BEYOND-studiedata, på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 samt fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Da der ikke foreligger nogle komparative analyser, har fagudvalget ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er ingen kvantitativ sammenligning og derfor er det ikke meningsfyldt.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

Da der er tale om en narrativ beskrivelse af SELECT-BEYOND-studiedata samt ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 (som blev besvaret med data fra SELECT-COMPARE), sammenlignes de rapporterede studiedata fra SELECT-BEYOND og SELECT-COMPARE i tabel 5.

**Tabel 5. Sammenligning af studiedata fra SELECT-BEYOND og SELECT-COMPARE**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	SELECT-BEYOND	SELECT-COMPARE	Kategorisering
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Andel patienter, der oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	<u>12 uger:</u> 34,1 % UPA vs 11,8 % PBO  <u>24 uger:</u> 42,7 % UPA	<u>12 uger:</u> 45 % UPA vs 29 % ADA vs 15 % PBO  <u>24 uger:</u> 54 % UPA vs 42 % ADA vs 21 % PBO	Kan ikke kategoriseres**
Bivirkninger*	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	<u>12 uger:</u> 2,4 % UPA vs 5,3 % PBO  <u>24 uger:</u> 5,5 % UPA	Ikke relevant*	Kan ikke kategoriseres**
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (MKRF: 5 %-point)		<u>12 uger:</u> 0,6 % UPA vs 0 % PBO	Ikke relevant*	Kan ikke kategoriseres**

			24 uger: 1,2 % UPA		
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se klinisk spørgsmål 1		
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	12 uger: 0,6 % UPA vs 5,9 % PBO  24 uger: 0,6 % UPA	14 uger: 0 % UPA vs 0 % ADA vs 0,15 % PBO	Kan ikke kategoriseres**
Total Sharp Score, TSS	Andel patienter uden progression (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Ikke tilgængelig	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres**
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Andel patienter, der oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Vigtigt	Ikke tilgængelig	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres**
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Samlet værdi kan ikke kategoriseres			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Kan ikke vurderes			

MKRF: mindste klinisk relevante forskel, UPA: upadacitinib, ADA: adalimumab, PBO: placebo.

\* Studiedata fra SELECT-COMPARE er opgjort med en anden måleenhed end SELECT-BEYOND, hvilket ikke tillader sammenligning. \*\* Kategorisering ikke mulig pga. manglende komparative analyser.

### ACR50

Som beskrevet i protokollen er effektmålet ACR50 kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det ifølge fagudvalget er det primære mål for effekt. Desuden indgår det som et kritisk effektmål i behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. ACR50 er defineret som 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, lægens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, HAQ-DI-score og C-reaktivt protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkeligt for at definere respons, hvorimod en 20 % forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

I SELECT-BEYOND havde 34,1 % af patienterne i upadacitinibarmen opnået ACR50 sammenlignet med 11,8 % i placeboarmen efter 12 ugers behandling. Andelen fortsatte med at stige og var 42,7 % i upadacitinibarmen ved 24 uger. Til sammenligning, i SELECT-COMPARE studiet for behandlingsnaive patienter [13], havde 45 % af patienterne i upadacitinibarmen opnået ACR50 sammenlignet med 29 % og 15 % i henholdsvis adalimumab- og placeboarmen efter 12 ugers behandling. Andelen steg til henholdsvis 54 %, 42 % og 21 % ved 26 uger.

Da der ikke foreligger nogle komparative analyser mellem upadacitinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. effektmålet ACR50 **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX, hvad angår effektmålet ACR50.

### Bivirkninger

Det sammensatte effektmål bivirkninger skulle jf. protokollen opgøres som *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner* samt en *gennemgang af upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler*. Effektmålet bivirkninger blev vægtet som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi



for patienterne, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

I SELECT-BEYOND ophørte 2,4 % af patienterne i upadacitinibarmen grundet uønskede hændelser sammenlignet med 5,3 % i placeboarmen efter 12 ugers behandling. Andelen fortsatte med at stige i upadacitinibarmen og var 5,5 % ved 24 uger. Data kan ikke sammenlignes med SELECT-COMPARE da det er opgjort med en anden måleenhed.

#### *Alvorlige infektioner*

I SELECT-BEYOND ophørte 0,6 % af patienterne (1 patient) i upadacitinibarmen grundet alvorlige infektioner sammenlignet med 0 % i placeboarmen efter 12 ugers behandling. Andelen steg til 1,2 % (2 patienter) i upadacitinibarmen ved 24 uger. Data kan ikke sammenlignes med SELECT-COMPARE, da det er opgjort med en anden måleenhed.

#### *Gennemgang af bivirkningsprofiler*

Der refereres til gennemgangen af bivirkningsprofiler ved klinisk spørgsmål 1. Ifølge fagudvalget forventes der ikke at være forskel i bivirkninger mellem behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter.

#### *Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger*

Da der ikke foreligger nogle komparative analyser mellem upadacitinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. effektmålet bivirkninger **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX hvad angår effektmålet bivirkninger

#### *Behandlingsophør grundet manglende effekt*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er relevant at afdække forskelle i, hvor mange patienter der ikke har effekt af et lægemiddel med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

I SELECT-BEYOND ophørte 0,6 % af patienterne i studiet i upadacitinibarmen grundet manglende effekt sammenlignet med 5,9 % i placeboarmen efter 12 ugers behandling. Andelen i upadacitinib var uændret ved 24 uger. Til sammenligning, i SELECT-COMPARE-studiet for behandlingsnaive patienter [13], ophørte 0 % af patienterne i studiet i upadacitinibarmen pga. manglende effekt ved 14 uger sammenlignet med 0 % og 0,15 % i henholdsvis adalimumab- og placeboarmen (1 patient).

Da der ikke foreligger nogle komparative analyser mellem upadacitinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget konstaterer, at få patienter, især dem, der modtog upadacitinib i kombination med MTX i SELECT-BEYOND-studiet ophørte behandling.

Baseret på ovenstående mener fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX, hvad angår effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

#### *Total Sharp Score (TSS)*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet TSS et relevant radiologisk effektmål, som er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [19].

Ansøger har ikke indsendt data for TSS, da effektmålet ikke var undersøgt i SELECT-BEYOND-studiet. Den foreløbige merværdi af upadacitinib vedr. TSS kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

#### *HAQ-DI*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet HAQ-DI vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

Ansøger har ikke indsendt noget kvantitativt data for HAQ-DI. Den foreløbige merværdi af upadacitinib vedr. HAQ-DI kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af upadacitinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Årsagen hertil er, at der ikke foreligger data på komparator. Fagudvalget har derfor narrativt sammenlignet SELECT-BEYOND-data for upadacitinib i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter med SELECT-COMPARE-data for adalimumab i kombination med MTX til behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 1). Der var ikke dokumenteret klinisk effektforskel mellem upadacitinib og adalimumab ved den direkte sammenligning i SELECT-COMPARE.

På baggrund af ovenstående narrative gennemgang vurderer fagudvalget, at upadacitinib i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end adalimumab i kombination med MTX, og at de to behandlinger er ligeværdige. Fagudvalget ønsker desuden at fremhæve, at der ikke foreligger nogen evidens for, at upadacitinib i kombination med MTX er mere eller mindre effektivt end den nuværende standardbehandling med adalimumab i kombination med MTX.

Det understreges, at upadacitinib kun kan gives i kombination med MTX i henhold til EMA indikationen og ikke i kombination med andre csDMARDs, som det kliniske spørgsmål lægger op til.

### 5.3 Klinisk spørgsmål 3

*Klinisk spørgsmål 3: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

#### 5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 3.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og fundet to fuldtekstartikler, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne stammer fra ét klinisk studie for upadacitinib, SELECT-MONOTHERAPY [22] og ét klinisk studie for tofacitinib, ORAL-SOLO [23].

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for upadacitinib [15,16] og tofacitinib [24,25].

#### Studiekarakteristika

*SELECT-MONOTHERAPY* [22]: Dette er et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af upadacitinib monoterapi sammenlignet med MTX til patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods MTX-behandling. Studiet har en 14-ugers placebo-kontrolleret periode efterfulgt af en blindet extension periode op til 5 år. Patienterne blev randomiseret 2:2:1:1 til 15 mg upadacitinib (n = 217), 30 mg upadacitinib (n = 215) og to MTX-grupper (n = 216), hvor patienter fortsatte på deres daglige MTX-dosis. Der var ingen MTX "washout" periode, dvs. patienter modtog upadacitinib direkte fra MTX eller fortsatte på MTX. Randomiseringen var stratificeret efter geografi. Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var ACR20 og DAS28-CRP < 2,8, sekundære effektmål inkluderede blandt andet ACR50, ACR70, livskvalitet og sikkerhed.

*ORAL-SOLO* [23]: Dette er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af tofacitinib monoterapi sammenlignet med placebo til patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods sygdomsmodificerende behandling, f.eks. behandling med bDMARD. Patienterne blev randomiseret 4:4:1:1 til 5 mg tofacitinib to gange dagligt (n = 243) i 6 måneder, 10 mg tofacitinib to gange dagligt (n = 245) i 6 måneder og to placebo-grupper (n = 122), som skiftede over til 5/10 mg tofacitinib to gange dagligt efter 3 måneder på placebo. Resultater blev opgjort efter 3 måneders opfølgning, og resultater for de to placebo-grupper blev opgjort samlet. Patienter skulle stoppe på alle DMARDs før studiestart ("washout" periode). Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var ACR20, HAQ-DI og DAS28-4(ESR) < 2,6, sekundære effektmål inkluderede blandt andet ACR50, ACR70, livskvalitet og sikkerhed.

#### Population

Tabel 6 lister baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-MONOTHERAPY og ORAL-SOLO studierne.

**Tabel 6. Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-MONOTHERAPY og ORAL-SOLO\***

	<b>SELECT-MONOTHERAPY Upadacitinib 15 mg (n = 217)</b>	<b>ORAL-SOLO Tofacitinib 2 x 5 mg (n = 243)</b>
Kvinder, antal (%)	174 (80,2)	207 (85,2)
Alder (år)	54,5 ± 12,2	52,2 ± 11,5
Sygdomsvarighed i år	7,5 ± 8,9	8,0
Tidligere brug af bDMARDs, %		
TNF hæmmer	0	14,0
Andet	0	4,9
Tidligere brug af csDMARDs, %		
MTX	100	86,0
Andet	NA	54,3
SJC66	16,4 ± 10,9	16,3
DAS28-CRP	5,6 ± 1,0	5,68
HAQ-DI	1,5 ± 0,7	1,53

\*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret.

SJC66 = *Swollen joint count in 66 joints* (antal hævede led ud af 66 led); DAS28-CRP = *Disease Activity Score 28- C-reactive protein*; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; NA = ikke tilgængeligt.

Studierne adskiller sig fra hinanden, hvad angår tidligere brug af bDMARDs; næsten 20 % af patienterne i ORAL-SOLO havde tidligere modtaget biologisk behandling i modsætning til ingen af patienterne i SELECT-MONOTHERAPY (eksklusionskriterie). Det kan betyde, at en andel af patienterne i ORAL-SOLO muligvis er sværere at behandle og vil vise et lavere behandlingsrespons end patienterne i SELECT-MONOTHERAPY. Desuden havde patienterne i ORAL-SOLO en DMARDs "washout" periode og modtog ren placebo i modsætning til SELECT-MONOTHERAPY, hvor patienterne skiftede direkte over til upadacitinib fra MTX eller fortsætte på deres daglige MTX-dosis (placeboarmen). Fagudvalget vurderer, at under studiets opfølgningstid på 3 måneder, vil denne forskel i baselinekarakteristika ikke være af betydning for studieeffekten. Derudover afviger patientkarakteristika i studierne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation.

### 5.3.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

For samtlige effektmål, undtagen TSS, har ansøger foretaget en indirekte komparativ analyse af upadacitinib ved 14 uger og tofacitinib ved 3 måneder, hvor den relative og absolutte forskel er estimeret ved brug af Buchers metode.

Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget og sekretariatet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

- Det kliniske spørgsmål er rettet mod bDMARD behandlingsnaive patienter, men næsten 20 % af patienterne i ORAL-SOLO havde tidligere modtaget bDMARDs. Studiepopulationerne i SELECT-MONOTHERAPY og ORAL-SOLO adskiller sig, hvad angår tidligere behandling med bDMARD, sådan at effekten af tofacitinib muligvis er underestimeret i sammenligningen med upadacitinib. Fagudvalget vurderer, at denne forskel bidrager med en vis usikkerhed til den indirekte sammenligning. Der vil blive taget højde for denne usikkerhed i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Patienter i ORAL-SOLO modtog ren placebo i modsætning til placeboarmen i SELECT-MONOTHERAPY, hvor patienterne fortsatte på MTX. Effektestimaterne i placeboarmene er sammenlignelige i de to studier. Fagudvalget vurderer, at forskellen bidrager med en vis usikkerhed til den indirekte sammenligning. Der vil blive taget højde for denne usikkerhed i vurderingen af evidensens kvalitet.
- Ansøger har ikke indsendt data for TSS, da effektmålet ikke var undersøgt i hverken SELECT-MONOTHERAPY eller ORAL-SOLO. Effektmålet bidrager dermed ikke til den samlede kategorisering.
- Da ingen patienter i ORAL-SOLO-studiet oplevede alvorlige infektioner (0%), kan den absolutte og relative effektforskel ikke beregnes for dette effektmål.

### 5.3.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med henholdsvis MTX og placebo vurderet.

- Overordnet var studiet af upadacitinib sammenlignet med MTX af lav kvalitet. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (øvre grænse for konfidensintervallet på RR for effektmålene ophør pga. uønskede hændelser, alvorlige infektioner og ophør pga. at manglende effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi).
- Overordnet var studiet af tofacitinib sammenlignet med placebo af meget lav kvalitet. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekte evidens (studiepopulationens baselinekarakteristika afviger fra det kliniske spørgsmål) og unøjagtighed (øvre grænse for konfidensintervallet på RR for effektmålet ophør pga. uønskede hændelser overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi).

Da merværdien af upadacitinib sammenlignet med tofacitinib er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for alle effektmål efterfølgende nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for klinisk spørgsmål 3 er efterfølgende vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (ophør pga. uønskede hændelser ved tofacitinib sammenlignet med placebo).

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som upadacitinib tilbyder sammenlignet med tofacitinib til behandlingsnaive patienter i monoterapi og med moderat til svær kronisk leddegigt, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

#### 5.3.4 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 3.

**Tabel 7. Resultater for klinisk spørgsmål 3**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Andel patienter, der oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Kritisk	3,5 %-point [-12,6; 33,5]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,11 [0,60; 2,07]	Kan ikke kategoriseres	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter der, ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	4,6 %-point [0,0; 36,7]	Kan ikke kategoriseres	RR: 6,61 [0,96; 45,55]	Kan ikke kategoriseres	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
	Andel patienter der, oplever alvorlige infektioner (MKRF: 5 %-point)		Kan ikke kategoriseres*				
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter der, ophører behandling (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	1,0 %-point [-0,3; 28,8]	Kan ikke kategoriseres	RR: 3,47 [0,17; 70,97]	Kan ikke kategoriseres	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
Total Sharp Score, TSS	Andel patienter uden progression (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Kan ikke kategoriseres*				Samlet værdi kan ikke kategoriseres
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Andel patienter der, oplever respons (MKRF: 15 %-point)	Vigtigt	0,9 %-point [-14,5; 21,4]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,01 [0,76; 1,35]	Kan ikke kategoriseres	Samlet værdi kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Samlet værdi kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

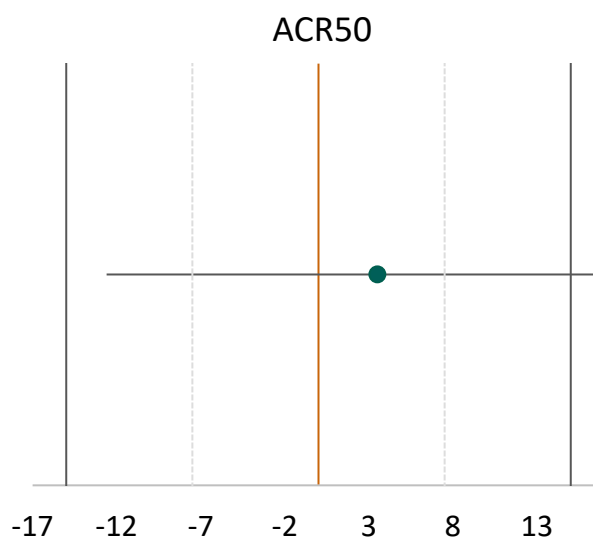
MKRF: mindste klinisk relevante forskel, CI: konfidensinterval, RR: relativ risiko, NA: ikke tilgængeligt.

\*Kategorisering ikke mulig pga. manglende data.

### ACR50

Som beskrevet i protokollen er effektmålet ACR50 kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det ifølge fagudvalget er det primære mål for effekt. Desuden indgår det som et kritisk effektmål i behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. ACR50 er defineret som 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, lægens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, HAQ-DI-score og C-reaktivt protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkeligt for at definere respons, hvorimod en 20 % forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5 nedenfor.



**Figur 5:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ACR50. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (3,5 %-point, til fordel for upadacitinib, sammenlignet med MKRF på 15 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. ACR50 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en relativ risiko på 1,11 [0,60; 2,07] (se tabel 7) kan upadacitinibs merværdi vedr. ACR50 foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. ACR50. Årsagen hertil er, at de absolutte og relative effektforskelle ikke kan kategoriseres, og at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 3,5 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 15 %-point.

På baggrund af det foreliggende data vurderer fagudvalget, at de to lægemidler er ligeværdige, hvad angår effekt ved ACR50.

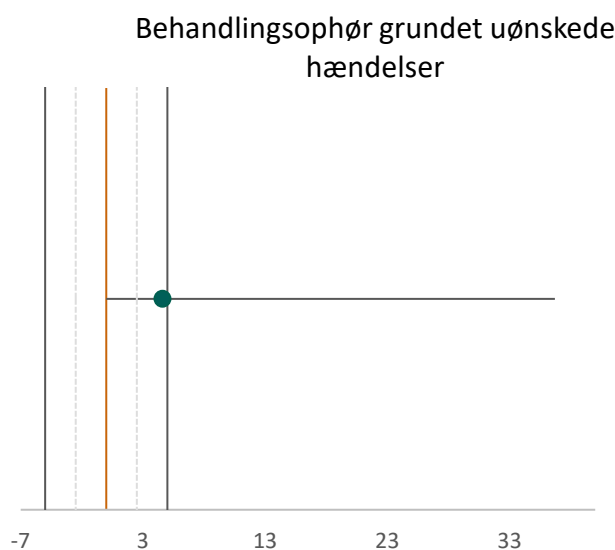


### Bivirkninger

Det sammensatte effektmål bivirkninger skulle jf. protokollen opgøres som *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner* samt en *gennemgang af upadacitinibs og tofacitinibs bivirkningsprofiler*. Effektmålet bivirkninger blev vægtet som kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Den absolutte forskel er afbildet i figur 6 nedenfor.



**Figur 6:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ACR50. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punktestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (4,6 %-point, til fordel for tofacitinib, sammenlignet med MKRF på 5 %-point). Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en relativ risiko på 6,61 [0,96; 45,55] (se tabel 7) kan upadacitinibs merværdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

### *Alvorlige infektioner*

Da ingen patienter i ORAL-SOLO-studiet oplevede alvorlige infektioner (0 %), kan den absolutte og relative effektforskel ikke beregnes for dette effektmål. Den foreløbige merværdi af upadacitinib vedr. alvorlige infektioner kan dermed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

### *Gennemgang af bivirkningsprofiler*

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for upadacitinib og tofacitinib tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningsprofilerne er poollet fra de underliggende studier.

### **Upadacitinib**

Se gennemgangen af upadacitinib bivirkningsprofilen ved klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.4).

### **Tofacitinib**

De hyppigste alvorlige bivirkninger rapporteret med tofacitinib er alvorlige infektioner som lungebetændelse, bakteriel hudinfektion, herpes zoster, urinvejsinfektion, betændelse i tyktarmsudposninger (divertikulitis) og blindtarmsbetændelse. Der er ligeledes rapporteret opportunistiske infektioner, deriblandt tuberkulose og herpes zoster i flere dermatomer. Andre alvorlige infektioner, som ikke blev rapporteret i kliniske studier, kan også forekomme (f.eks. svampeinfektion i luftrørene/lungerne (kokcidiodomykose)). De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første tre måneder i kontrollerede kliniske studier var hovedpine, øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, diarré, kvalme og hypertension [25]. Øvrige bivirkninger af særlig interesse inkluderer VTE, malignitet, interstitiel lungesygdom, gastrointestinal perforation, kardiovaskulær risiko, forhøjede lipider og leverenzymmer samt overfølsomhed.

I november 2019 udsendte EMA en ny sikkerhedsinformation angående tofacitinib, hvor der er dokumenteret dosisafhængig øget risiko for blodpropper i lungerne og de dybe vener (VTE) hos patienter med risikofaktorer for VTE, og som er i behandling med tofacitinib, hvoraf nogle tilfælde var fatale. Derudover er der øget risiko for alvorlige og dødelige infektioner hos patienter over 65 år [26]. På baggrund af EMAs underretning og af hensyn til patienternes sikkerhed ændrede fagudvalget i juni 2020 tofacitinibs anbefaling i Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt, så det ikke længere er ligestillet med de øvrige lægemidler som førstevalg [27].

### *Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger*

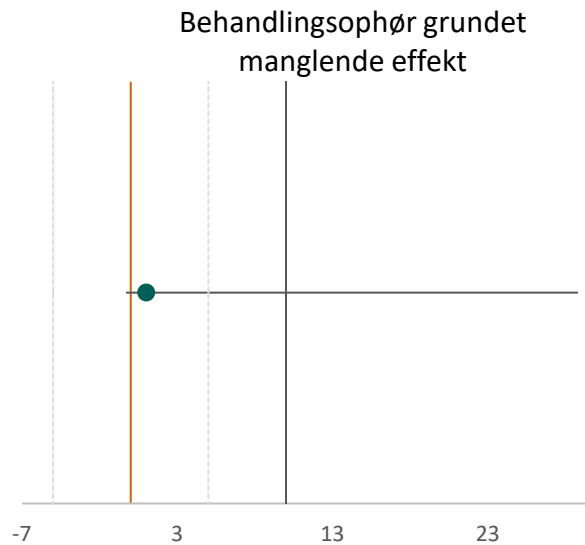
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. bivirkninger. Ved den samlede kategorisering af effektmålet bivirkninger har fagudvalget lagt vægt på, at merværdien på deleffektmålet "*behandlingsophør grundet uønskede hændelser*" ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder, og at kategorisering af deleffektmålet "*alvorlige infektioner*" ikke er mulig pga. manglende data.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for upadacitinib og tofacitinib generelt er sammenlignelige. På det foreliggende datagrundlag synes der ikke at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib som for tofacitinib.

### *Behandlingsophør grundet manglende effekt*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er relevant at afdække forskelle i, hvor mange patienter der ikke har effekt af et lægemiddel med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 7 nedenfor.



**Figur 7:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet manglende effekt. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (1,0 %-point, til fordel for upadacitinib, sammenlignet med MKRF på 10 %-point). Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en relativ risiko på 3,47 [0,17; 70,97] (se tabel 7) kan upadacitinibs merværdi vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt. Årsagen hertil er, at de absolutte og relative effektforskelle ikke kan kategoriseres, og at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 1,0 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 10 %-point.

På baggrund af det foreliggende data vurderer fagudvalget, at de to lægemidler er ligeværdige, hvad angår behandlingsophør grundet manglende effekt.

#### *Total Sharp Score (TSS)*

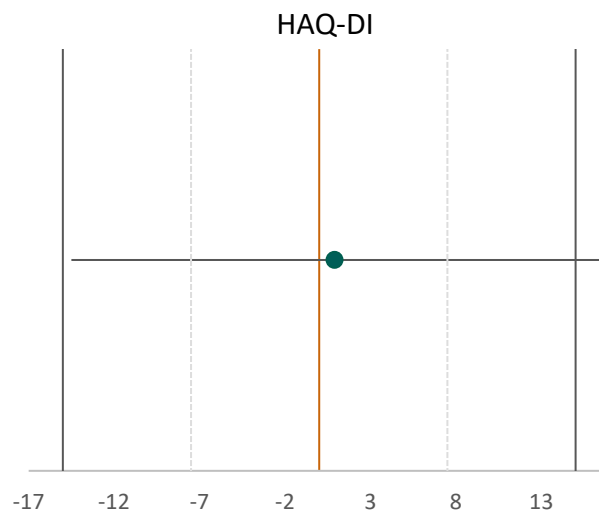
Som beskrevet i protokollen er effektmålet TSS et relevant radiologisk effektmål, som er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [19].

Ansøger har ikke indsendt data for TSS, da effektmålet ikke var undersøgt i SELECT-MONOTHERAPY- og ORAL-SOLO-studierne. De foreløbige og den aggregerede merværdi af upadacitinib vedr. TSS kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

### HAQ-DI

Som beskrevet i protokollen er effektmålet HAQ-DI vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 8 nedenfor.



**Figur 8:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for HAQ-DI. De optrukne linjer indikerer MKRF. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. 95 % konfidensintervallet holdes op mod de stiplede linjer. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet er lavere end den forhåndsdefinerede MKRF (0,9 %-point, til fordel for upadacitinib, sammenlignet med MKRF på 15 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af upadacitinib vedr. ACR50 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en relativ risiko på 1,01 [0,76; 1,35] (se tabel 7) kan upadacitinibs merværdi foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder vedr. HAQ-DI.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. HAQ-DI. Årsagen hertil er, at de absolutte og relative effektforskelle ikke kan kategoriseres, og at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 0,9 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede forskel på 15 %-point.

På baggrund af det foreliggende data vurderer fagudvalget, at de to lægemidler er ligeværdige, hvad angår effekt ved HAQ-DI.

### 5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af upadacitinib sammenlignet med tofacitinib til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib er et ligeværdigt alternativ til tofacitinib, hvad angår effekt. På baggrund af det foreliggende datagrundlag, synes der ikke at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib, som for tofacitinib.

## 5.4 Klinisk spørgsmål 4

*Klinisk spørgsmål 4: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

### 5.4.1 Litteratur

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Der blev ikke fundet litteratur om hverken upadacitinib eller tofacitinib, der kunne bruges til at besvare det kliniske spørgsmål.

### 5.4.2 Databehandling og analyse

Da der ikke blev fundet studier til at besvare det kliniske spørgsmål, foreligger der ikke noget data til hverken en komparativ analyse eller narrativ sammenligning. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere de foreløbige og aggregerede kategorier efter Medicinrådets metoder. Ansøger har refereret til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. kronisk leddegigt, hvor et tilsvarende klinisk spørgsmål blev belyst ved ekstrapolation fra behandlingsnaive patienter i monoterapi, og hvor vurderingen var enslydende med vurderingen af de behandlingsnaive patienter i monoterapi.

Ved besvarelsen af det kliniske spørgsmål har fagudvalget baseret vurderingen på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 3 samt fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

### 5.4.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er ingen sammenligning og derfor er det ikke meningsfyldt.

Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af upadacitinib eller tofacitinib.

### 5.4.4 Effektestimater og kategorier

Der er ingen data og derfor ingen tabel over effektforskelle eller gennemgang af effektmål.

#### 5.4.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af upadacitinib sammenlignet med tofacitinib til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke er noget, der taler for, at balancen mellem effekt og bivirkninger af upadacitinib sammenlignet med tofacitinib til behandlingserfarne patienter adskiller sig fra behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 3). Her vurderede fagudvalget, at upadacitinib er ligeværdigt med tofacitinib, hvad angår effekt, og at der på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke synes at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib, som for tofacitinib.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget udtrykker en bekymring for den øgede risiko for blodpropper hos patienter med risikofaktorer for VTE samt øgede risiko for alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med tofacitinib. Det kan ikke udelukkes, at der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere, men med det tilgængelige datagrundlag foreligger der ikke evidens til at konkludere dette.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

### *Kombinationsbehandling*

Fagudvalget har foreløbigt ligestillet upadacitinib med adalimumab til behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter i kombinationsterapi med MTX.

### *Monoterapi*

Ved udarbejdelsen af protokollen for upadacitinib var tofacitinib førstevalg i daværende lægemiddelrekommandation, som dermed blev valgt som komparator ved de relevante kliniske spørgsmål. Tofacitinib var på det tidspunkt ligestillet med etanercept, som var andetvalg i daværende lægemiddelrekommandation. Tofacitinibs anbefaling er sidenhen blevet ændret pga. EMAs sikkerhedssignal [27]. Som konsekvens har Medicinrådet udstedt en opdateret lægemiddelrekommandation, hvor etanercept er blevet førstevalg ved monoterapi [12].

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib foreløbigt kan ligestilles med etanercept, da alle tre lægemidler er ligeværdige, hvad angår effekt. Sikkerhedssignalet fra EMA ved behandling med tofacitinib, er ikke blevet rapporteret ved behandling med upadacitinib eller etanercept.

## 8 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [internet]. Sundhed.dk. 2016 [citeret 9. januar 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2018. 2019.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 2017.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
12. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt. 2020;(juli):1–13. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets\\_behandlingsvejl-\\_med\\_lagemiddelrek-\\_vedr-\\_kronisk\\_leddegigt\\_-\\_vers-\\_2-0-adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-_med_lagemiddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf)
13. Fleischmann R, Pangan AL, Song I, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788–800.
14. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa J V, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1454–62.
15. European Medicines Agency. Assessment Report Rinvoq [internet]. Assessment Report. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public->

assessment-report\_en.pdf

16. European Medicines Agency. Produktresumé Rinvoq [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_da.pdf)
17. European Medicines Agency. Produktresumé Humira [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf)
18. Medicinrådet. Medicinrådets metodehåndbog [internet]. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/dmchnmqv/haandbog-for-medicinraadets-proces-og-metode-vedr-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser-version-26\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/dmchnmqv/haandbog-for-medicinraadets-proces-og-metode-vedr-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser-version-26_adlegacy.pdf)
19. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404–13.
20. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–24.
21. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263.
22. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–11.
23. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
24. European Medicines Agency. Assessment Report Xeljanz. 2017.
25. European Medicines Agency. Produktresumé Xeljanz [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_da.pdf)
26. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf)
27. 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](https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg_til_medicinrådets_behandlingsvejledning_for_kronisk_leddegigt_vedr-_sc_infliximab_og_tofacitinib-vers-_2-0_adlegacy.pdf)



## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 11.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
SELECT-COMPARE	<p>Lav</p> <p>Randomiseringen er foregået ved brug af interactive-response teknologi. Randomiseringen var stratificeret efter tidligere brug af bDMARDs og geografi. Patienterne blev randomiseret 2:2:1 til upadacitinib+MTX, placebo+MTX og adalimumab+MTX. Studiet havde en blindet <i>rescue</i> behandling.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet studie. Investigators og patienter forblev blinde, indtil alle patienter var færdige med 48 ugers behandling. Prespecificeret, ublindt analyse var foretaget af sponsoren, efter at alle patienter var enten færdige med 26 ugers behandling eller stoppede for tidligt.</p>	<p>Lav</p> <p>Effektivitetsanalyser er foretaget på full analysis set, svarende til alle randomiserede patienter, der modtog minimum en dosis studiemedicin. Nonresponder imputering blev brugt ved manglende data og på observationer lavet efter start af <i>rescue</i> behandling.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet studie. Investigators og patienter forblev blinde, indtil alle patienter var færdige med 48 ugers behandling.</p>	<p>Lav</p> <p>De effektmål, der beskrives i studieprotokollen, er rapporteret i studiet.</p>	Lav
SELECT-BEYOND	<p>Lav</p> <p>Randomiseringen er foregået ved brug af interactive-response teknologi.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie. Patienter, investigators og sponsor var ikke bekendt med allokering af</p>	<p>Lav</p> <p>Effektivitetsanalyser er foretaget på full analysis set, svarende til alle randomiserede</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.</p>	<p>Lav</p> <p>De effektmål, der beskrives i studieprotokollen, er rapporteret i studiet.</p>	Lav

	<p>Randomiseringen var stratificeret efter tidligere brug af bDMARDs samt efter geografi. Patienterne blev randomiseret 2:2:1:1 til 15 mg upadacitinib, 30 mg upadacitinib og to placebo-grupper</p>	<p>studiemedicin/placebo. Patienter kunne fortsætte efter endt 12 ugers placebokontrolleret studieperiode i en dobbeltblindet ekstensionsperiode op til 5 år.</p>	<p>patienter, der modtog minimum en dosis studiemedicin. Nonresponder imputering blev brugt ved vurdering af primært effektmål samt andre binære effektmål.</p>			
<p>SELECT-MONOTHERAPY</p>	<p>Lav</p> <p>Randomiseringen er foregået ved brug af interactive-response teknologi. Randomiseringen var stratificeret efter geografi. Patienterne blev randomiseret 2:2:1:1 til 15 mg upadacitinib, 30 mg upadacitinib og to MTX-grupper. Der var ingen MTX "washout" periode.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, dobbelt-dummy studie. Patienter kunne fortsætte efter endt 14 ugers studieperiode i en blindet ekstensionsperiode op til 5 år.</p>	<p>Lav</p> <p>Effektivitetsanalyser er foretaget på full analysis set, svarende til alle randomiserede patienter, der modtog minimum en dosis studiemedicin. Nonresponder imputering blev brugt ved manglende data. Non-responder blev defineret som patienter med manglende data ved uge 14, eller patienter der stoppede med deres behandling for tidligt.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, dobbelt-dummy studie. En uafhængig, ekstern kardiovaskulær komité vurderede blindet alle mistænkte kardiovaskulære hændelser, inklusive tromboemboliske hændelser.</p>	<p>Lav</p> <p>De effektmål, der beskrives i studieprotokollen, er rapporteret i studiet.</p>	<p>Lav</p>
<p>ORAL-SOLO</p>	<p>Lav</p> <p>Randomiseringen er foregået ved brug af et automatiseret web-baseret eller telefon-baseret system. Patienterne blev randomiseret 4:4:1:1 til 5 mg tofacitinib, 10 mg tofacitinib og to</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, parallel-gruppestudie.</p>	<p>Lav</p> <p>Effektivitetsanalyser er foretaget på modificeret <i>intention-to-treat</i> population, svarende til alle randomiserede patienter, der modtog minimum en dosis studiemedicin.</p>	<p>Lav</p> <p>Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, parallel-gruppe studie.</p>	<p>Lav</p> <p>De effektmål, der beskrives i studieprotokollen, er rapporteret i studiet.</p>	<p>Lav</p>

	<p>placebogrupper, som skiftede over til 5/10 mg tofacitinib efter 3 måneder på placebo. Patienter skulle stoppe på alle DMARDs før studiestart ("washout" periode).</p>		<p>Sekundært effektmål med binære variabler blev analyseret med nonresponder imputering ved manglende data.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

## 11.2 GRADE-profil

*Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?*

### 11.2.1 GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. adalimumab

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	upadacitinib+MTX	adalimumab+MTX	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>ACR50 (follow up: 48 weeks)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	319/651 (49.0%)	131/327 (40.1%)	<b>RR 1,22</b> (1,05; 1,43)	<b>8,9 %</b> (1,9; 17,1)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Ophør pga. uønskede hændelser (follow up: mean 48 weeks; assessed with: rate per 100 patient-år)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	-	-	<b>RR 0,67</b> (0,47; 0,94)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Alvorlige infektioner (follow up: 48 weeks; assessed with: rate per 100 patient-år)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	-	-	<b>RR 0,95</b> (0,57; 1,60)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Ophør pga. manglende effekt (follow up: 48 weeks)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	126/651 (19.4%)	84/327 (25.7%)	<b>RR 0,75</b> (0,59; 0,96)	<b>5,9 %</b> (-9,7; -0,9)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>TSS (follow up: 48 weeks)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	560/651 (86.0%)	288/327 (88.1%)	<b>RR 0,98</b> (0,93; 1,03)	<b>-2,1 %</b> (-6,3; 2,4)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>HAQ-DI (follow up: 48 weeks)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	404/651 (62.1%)	170/327 (52.0%)	<b>RR 1,19</b> (1,06; 1,35)	<b>10,1 %</b> (3,0; 18,0)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio

### *Forklaringer*

- a. Der nedgraderes et niveau pga. ét inkluderet studie.
- b. Der nedgraderes et niveau, da data er opgjort på en anden måde end defineret i protokollen.
- c. Der nedgraderes et niveau, da øvre grænse for konfidensintervallet på RR overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi.

Klinisk spørgsmål 3: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

### 11.2.2 GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. MTX

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>ACR50 (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	<b>RR 2,83</b> (1,98; 4,04)	<b>27,1 %</b>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Ophør pga. uønskede hændelser (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	<b>RR 1,33</b> (0,47; 3,76)	<b>0,9 %</b>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Alvorlige infektioner</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	<b>RR 1,00</b> (0,06; 15,81)	<b>0,0 %</b>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Ophør pga. manglende effekt (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	<b>RR 0,25</b> (0,03; 2,21)	<b>-1,4 %</b>	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>TSS - ingen data</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<b>HAQ-DI (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	<b>RR 1,42</b> (1,19; 1,70)	<b>19,2 %</b>	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio



### Forklaringer

- a. Der nedgraderes et niveau pga. ét inkluderet studie.  
 b. Der nedgraderes et niveau, da øvre grænse for konfidensintervallet på RR overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi.

### 11.2.3 GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. placebo

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>ACR50 (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>RR 2,54</b> (1,53; 4,23)	<b>19,0 %</b>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Ophør pga. uønskede hændelser (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	<b>RR 0,20</b> (0,04; 1,02)	<b>-3,3 %</b>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Alvorlige infektioner - ingen data</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
<b>Ophør pga. manglende effekt (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>RR 0,07</b> (0,01; 0,58)	<b>-5,33 %</b>	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>TSS - ingen data</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<b>HAQ-DI (follow up: 12-14 weeks)</b>										
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>RR 1,40</b> (1,12; 1,76)	<b>17,5 %</b>	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

### *Forklaringer*

- a. Der nedgraderes et niveau pga. ét inkluderet studie.
- b. Der nedgraderes et niveau pga. studiepopulationernes baselinekarakteristika, som afviger fra det kliniske spørgsmål.
- c. Der nedgraderes et niveau, da øvre grænse for konfidensintervallet på RR overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi.