

Medicinrådets anbefaling
vedrørende upadacitinib
til behandling af non-
radiografisk aksial
spondylarthritis

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. april 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. april 2024

Dokumentnummer 191001

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Upadacitinib (Rinvoq)

Indikation Upadacitinib er indiceret til behandling af aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-billeddannelse (MR), som har responderet utilstrækkeligt på non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Lægemiddelfirma AbbVie

ATC-kode L04AA44

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. maj 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 31. januar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 14. marts 2024

Rådets anbefaling 24. april 2024

Sagsbehandlingstid 58 dage (11 uger og 3 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** upadacitinib til behandling af ikke-radiografisk rygsøjlegigt (non-radiografisk aksial spondylarthritis).

I dansk klinisk praksis er det patienter, som tidligere har prøvet andre biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (bDMARDs), som vil være kandidater til behandlingen, men det er ikke påvist, at upadacitinib har effekt hos denne patientgruppe. Desuden er der en risiko for, at denne type lægemidler (JAK-hæmmere) giver flere alvorlige bivirkninger, herunder kardiovaskulære hændelser, blodpropper i lunger og vener samt kræft.

Samtidig er upadacitinib dyrere end den nuværende behandling.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af patienter med non-radiografisk aksial spondylarthritis (nr-axSpA).

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

Rygsøjlegigt

Rygsøjlegigt eller aksial spondylarthritis (axSpA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, som primært viser sig ved smerter og stivhed i rygsøjlen og leddene mellem korsbenet og bækkenleddene (sacroiliacaleddene) [1,2]. De strukturelle skader, som sygdommen medfører, er progressive og irreversible og medfører tiltagende bevægelsesindskrænkning i rygsøjlen med øget risiko for fraktur i rygsøjlen og senere udvikling af osteoporose [3]. Rygsøjlegigt klassificeres som radiografisk og non-radiografisk axSpA (r- og nr-axSpA). Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen r-axSpA ifølge de modificerede New York-kriterier for radiografisk rygsøjlegigt, men ikke for nr-axSpA [4]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd, og den debuterer typisk hos yngre (< 45 år) [5].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der i 2021 registreret 2.631 patienter i biologisk behandling [6]. Dataudtræk fra DANBIO viser, at 43 % af patienterne har nr-axSpA.

Upadacitinib

Upadacitinib er indiceret til behandling af aktiv nr-axSpA hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-billedannelse (MR), som har responderet utilstrækkeligt på non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) [14].

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

Den anbefalede dosis af upadacitinib er 15 mg én gang dagligt.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer for at optimere patientens livskvalitet ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [8].

Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Ved utilstrækkelig effekt af denne behandling kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*



(bDMARDs)) eller syntetiske targeterede DMARDs (tsDMARDs) indledes. Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af nr-axSpA: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab. Medicinrådet betragter lægemidlerne som ligestillede i forhold til effekt og sikkerhed. I dansk klinisk praksis er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer. Den relevante population til behandling med upadacitinib i dansk klinisk praksis er derfor behandlingserfarne patienter.

Patientpopulation

Effekt og sikkerhed af upadacitinib vs. placebo til nr-axSpA er undersøgt i fase III-studiet SELECT-AXIS 2. I studiet var ca. 33 % af patienterne bDMARD-behandlingserfarne, mens resten af patienterne var b/tsDMARD-behandlingsnaive. Medicinrådet lægger særlig vægt på effekten hos den behandlingserfarne patientpopulation.

Patienterne i SELECT-AXIS 2 er diagnosticeret med nr-axSpA, men kun 43 % af patienterne har fået påvist forandringer i rygsøjlen ved en MR-scanning. Samtidig er kun 58 % positive for HLA-B27, der er en vævsfaktor, som er associeret med rygsøjlegigt. Medicinrådet vurderer, at dette skaber usikkerhed om, hvorvidt patienterne i studiet er sammenlignelige med danske patienter, da diagnosticering af axSpA uden en positiv MR-scanning kun forekommer yderst sjældent i dansk klinisk praksis. Medicinrådet finder det sandsynligt, at der i SELECT-AXIS 2 kan være inkluderet patienter, der ikke er korrekt diagnosticeret, da andre tilstande i ryggen kan give lignende symptomer (f.eks. natlige smerter). Patienter, hvis rygmerter ikke skyldes nr-axSpA, vil ikke have gavn af behandling med b/tsDMARDs.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådet har undersøgt effekt og sikkerhed af upadacitinib sammenlignet med adalimumab og secukinumab baseret på indirekte sammenligninger med hvert lægemiddel. Sammenligningerne tager udgangspunkt i ITT-populationerne i studierne. I studiet af adalimumab var alle patienter b/tsDMARD-behandlingsnaive. I studiet af secukinumab var ca. 10 % af patienterne bDMARD-behandlingserfarne.

Det primære effektmål i studierne var andelen af patienter, som opnåede 40 % reduktion i sygdomsaktivitet (ASAS40). I SELECT-AXIS 2 opnåede 45 % af patienter ASAS40 ved uge 14 ved behandling med upadacitinib vs. 23 % af patienterne, som modtog placebo. Ved behandling med adalimumab opnåede 41 % ASAS40 ved uge 12 vs. 14 % af patienterne, som modtog placebo. Ved behandling med secukinumab opnåede 40 % af patienter ASAS40 ved uge 16 vs. 28 % af patienterne, som modtog placebo. De sammenlignende analyser kunne ikke påvise forskel i effekten mellem upadacitinib og adalimumab eller secukinumab vedr. ASAS40 eller øvrige effektmål.

I SELECT-AXIS 2 og i studiet af secukinumab sås høje responser i placeboarmen, som ikke kan forklares ud fra de tilgængelige data. Høje placeboresponser vanskeliggør vurderingen af lægemidlernes effekt.



I dansk klinisk praksis behandles patienter med adalimumab som førstevalg, og potentielle kandidater til behandling med upadacitinib i dansk praksis er derfor bDMARD-behandlingserfarne patienter. Derfor er det særligt vigtigt at kunne påvise effekten af upadacitinib hos disse patienter. I SELECT-AXIS 2 indgik 33 % bDMARD-behandlingserfarne patienter. Af disse modtog 49 patienter upadacitinib, mens 54 modtog placebo. 33 % af patienterne, som modtog upadacitinib, opnåede ASAS40 ved uge 14 vs. 24 %, som modtog placebo. Ved uge 52 opnåede 57 % af patienter, som modtog upadacitinib, vs. 46 %, som modtog placebo, ASAS40. Studiet kunne ikke påvise forskel i effekt mellem upadacitinib og placebo vedr. dette eller øvrige effektmål ved uge 14 eller uge 52. Medicinrådet finder dette problematisk, fordi det netop er patienter i denne population, der er mulige kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at bivirkninger forbundet med upadacitinib er værre end for øvrige behandlingsmuligheder til patienter med nr-axSpA. Blandt andet er der en større risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, samtidig med at der er en formodning om en klasseeffekt for JAK-inhibitorer, der giver øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, død uanset årsag, alvorlige infektioner, blodpropper i lunger og venøs tromboembolisme (VTE).

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af upadacitinib til behandling af patienter med nr-axSpA, sammenlignet med brug af henholdsvis adalimumab og secukinumab til behandling af samme patientgruppe. Analysen har en tidshorisont på 18 måneder, svarende til et forventet gennemsnitligt behandlingsforløb.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af upadacitinib er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med adalimumab og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med secukinumab. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Upadacitinib	Adalimumab	Secukinumab
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel sammenlignet med upadacitinib		[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da upadacitinib og de øvrige lægemidler i sammenligningen er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Rygsøjlegigt	9
1.3	Upadacitinib	10
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	SELECT-AXIS 2.....	14
2.2.2	ABILITY-1	14
2.2.3	PREVENT	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål.....	21
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.5	Sammenligning af effekt af upadacitinib vs. adalimumab	23
2.5.1	Oversigt over effektestimater	24
2.5.2	Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50.....	24
2.6	Sammenligning af effekt af upadacitinib vs. secukinumab.....	25
2.6.1	Oversigt over effektestimater	26
2.6.2	Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50.....	26
2.6.3	Livskvalitet målt ved SF-36.....	27
2.6.4	Gennemgang af effekt hos behandlingserfarne patienter	28
2.7	Sammenligning af sikkerhed	28
2.7.1	Gennemgang af bivirkningsprofil	29
2.7.2	Øvrige overvejelser vedr. risiko for bivirkninger ved JAK-hæmmere	30
2.8	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1	Analyseperspektiv	32
3.2	Model.....	32
3.3	Omkostninger	32
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	33
3.4	Resultater.....	33
3.4.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	33
3.4.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	34



4.	Budgetkonsekvenser	34
5.	Diskussion.....	34
6.	Referencer	36
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	38
8.	Versionslog	39

Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 38.



Begreber og forkortelser

axSpA:	Aksial spondylarthritis
CI:	Konfidensinterval
CRP:	C-reaktivt protein
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus kinase-inhibitor
MR:	Magnetisk resonans
Nr-axSpA:	Non-radiografisk axSpA
NSAID:	Non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
P.o.:	Per oral
PP:	<i>Per Protocol</i>
r-axSpA	Radiografisk axSpA
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af patienter med non-radiografisk aksial spondylarthritis (nr-axSpA).

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

AbbVie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 29. juli 2022.

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

1.2 Rygsøjlegigt

Rygsøjlegigt eller aksial spondylarthritis (axSpA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, som primært viser sig ved smerter og stivhed i rygsøjlen og leddene mellem korsbenet og bækkenleddene (sacroiliacaleddene), særligt om morgenen eller om natten. Smerterne er tilbagevendende og mindskes ved bevægelse. Sygdommen er især karakteriseret ved inflammation, hvor sener, ledbånd og ledkapsler hæfter på knoglerne [1,2]. De strukturelle skader, som sygdommen medfører, er progressive og irreversible og medfører tiltagende bevægelsesindskrænkning i rygsøjlen med øget risiko for fraktur i rygsøjlen og senere udvikling af osteoporose [3]. Sygdommen ses hyppigst hos mænd, og den debuterer typisk hos yngre (< 45 år) [5]. Sygdommen er kendetegnet ved varierende grad af inflammation påvist ved MR-scanning [9].

Udover rygsmerter kan rygsøjlegigt også give ekstra-aksiale symptomer karakteriseret ved hævelse, smerter og/eller stivhed i perifere led, herunder skulder-, knæ- og fodled. Derudover kan patienter udvikle symptomer fra andet end led, bl.a. psoriasis, regnbuehindebetændelse (anterior uveitis) eller inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom og colitis ulcerosa) [5]. Regnbuehindebetændelse ses hos ca. 30-40 % af patienterne med rygsøjlegigt, og inflammatorisk tarmsygdom hos ca. 6 % [10].

Rygsøjlegigt klassificeres som radiografisk og non-radiografisk axSpA (r- og nr-axSpA). Påvisning af forandringer ved røntgenundersøgelse af sacroiliacaled (bækkenled) er en betingelse for diagnosen r-axSpA ifølge de modificerede New York-kriterier for r-axSpA [4].

Årsagen til rygsøjlegigt kendes ikke, men sygdommen skyldes formentlig et komplekst samspil mellem genetisk disposition (f.eks. visse vævstyper) og miljøfaktorer. Mange af de symptomer, der er associeret med rygsøjlegigt, er også associeret med tarmbetændelse, psoriasis og regnbuehindebetændelse [5].



På grund af det komplekse sygdomsbillede stilles diagnosen optimalt i et samarbejde mellem reumatologer, radiologer og evt. andre speciallæger, særligt hos patienter, hvor symptomer, kliniske fund og/eller den radiologiske beskrivelse er vanskelige at tolke [5].

Forekomsten af r-axSpA er ca. 0,5 % i Danmark, mens forekomsten af nr-axSpA skønnes til ca. 1,5 % [5]. I Dansk Reumatologisk kvalitetsdatabase (DRK) var der i 2022 registreret 2963 patienter i behandling med biologiske- eller targeterede syntetiske sygdomsmodificerende lægemidler [11]. Dataudtræk fra Dansk Reumatologisk kvalitetsdatabase (DRK) fra 2021 viser, at ca. 57 % af patienterne med rygsøjlegigt, som er i behandling med biologiske eller targeterede syntetiske sygdomsmodificerende lægemidler, har r-axSpA, mens 43 % af patienterne har nr-axSpA [6].

1.3 Upadacitinib

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

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

Upadacitinib er indikeret til behandling af aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-billeddannelse (MR), som har responderet utilstrækkeligt på non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) [14].

Den anbefalede dosis af upadacitinib er 15 mg per oral (p.o.) én gang dagligt.

Upadacitinib har desuden EMA-indikation til ankyloserende spondylitis (r-axSpA) (15 mg/dag), kronisk leddegigt (15 mg/dag), psoriasisartrit (15 mg/dag), atopisk dermatitis (15-30 mg/dag), colitis ulcerosa (15-45 mg/dag) og Crohns sygdom (15-45 mg/dag) [6]. Medicinrådet har anbefalet upadacitinib som mulig standardbehandling til kronisk leddegigt i september 2020, til psoriasisartrit i januar 2022, til r-axSpA og atopisk eksem i januar 2023, til colitis ulcerosa i juni 2023 og til Crohns sygdom i oktober 2023 [12].

Medicinrådet har desuden taget samlet stilling til sikkerheden vedr. JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, og anbefalet, at JAK-hæmmere ikke ligestilles med øvrige førstevalgsbehandlingsmuligheder på grund af lægemidlernes sikkerhedsprofil i et tillæg til behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt i januar 2023 [13].

Upadacitinib har ikke *orphan drug*-status og har ikke været igennem *accelerated assessment* hos EMA.



1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere rygsøjlegigt. Behandlingen målrettes patientens symptomer, som beskrevet i afsnit 1.2. Det er vigtigt, at diagnosen stilles så hurtigt som muligt, så information og vejledning i træningsøvelser samt eventuel medicinsk behandling kan påbegyndes [11]. Behandlingsmålet er at optimere patientens livskvalitet og sociale deltagelse ved at kontrollere symptomer og inflammation, forhindre progressive strukturelle skader og bevare patientens funktionsevne [8].

Behandlingsalgoritmen omfatter information om sygdommen til patienter og pårørende samt træning og fysioterapi. Førstevalg af lægemidler ved behandling af smerter og stivhed er konventionel medicinsk behandling med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af rygsøjlegigt med konventionelle *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARDs), men perifere ledmanifestationer ved rygsøjlegigt kan behandles med csDMARDs [5].

Hvis der er betydelig sygdomsaktivitet på trods af træning og NSAID-behandling, og andre årsager til manglende behandlingseffekt er udelukket, kan sygdomsmodificerende biologisk behandling med antistoffer (biologiske *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (bDMARDs)) eller targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs) indledes. Betydelig sygdomsaktivitet er defineret som *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) $\geq 2,1$ eller *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) score ≥ 40 i vedvarende 4 uger hos patienter, hvor minimum to forskellige NSAID-præparater har haft utilstrækkelig effekt. Forhøjet baseline C-reaktivt protein (CRP) er en prognostisk faktor, som indikerer effekt af biologisk behandling [5].

Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af nr-axSpa:

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

Medicinerådet betragter lægemidlerne som ligestillede, men der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra Medicinerådet. I dansk klinisk praksis er førstevalget blandt biologiske lægemidler TNF-hæmmeren adalimumab, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer. Patientens eventuelle komorbiditet kan imidlertid påvirke valg af præparat. Hvis patienten har inflammatoriske symptomer fra andre organer, der også kræver biologisk behandling (psoriasis, Crohns/colitis ulcerosa eller regnbuehindebetændelse (uveitis)), vælges et lægemiddel, der også har indikation til disse sygdomme [5].



Der er ikke et klart defineret 2. valg, når en patient oplever behandlingssvigt ved behandling med et biologisk lægemiddel. Ved primært svigt (manglende respons) overvejes et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme. Ved sekundært svigt (aftaget respons på behandlingen) eller toksicitet kan patienten skifte til en ny behandling med samme virkningsmekanisme.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem upadacitinib og relevante komparatorer. Ansøger har derfor foretaget en systematisk litteratursøgning med det formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af upadacitinib sammenlignet med adalimumab og secukinumab til behandling af nr-axSpA. Studier, som er inkluderet i vurderingen, kan ses i Tabel 1.

Medicinrådet accepterer litteratursøgningen.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Oversigt over kliniske studier, som indgår i vurderingen.

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i sammenligning af
SELECT-AXIS 2 [14][NCT04169373]	b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter med nr-axSpA.	Upadacitinib	Placebo	ASAS 40 ved uge 14 BASDAI50 ved uge 14 ASDAS < 2,1 ved uge 14 ASQoL ved uge 14	Upadacitinib vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA. Upadacitinib vs. vs. secukinumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.
ABILITY-1 [15] [NCT00939003]	b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.	Adalimumab	Placebo	ASAS40 ved uge 12 BASDAI50 ved uge 12 SF36 PCS ved uge 12	Upadacitinib vs. adalimumab hos b/tsDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA.
PREVENT [16] [NCT02696031]	b/tsDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter med nr-axSpA.	Secukinumab	Placebo	ASAS40 ved uge 16 BASDAI50 ved uge 16 SF36 PCS ved uge 16 ASQoL ved uge 16	Upadacitinib vs. vs. secukinumab hos b/tsDMARD-behandlingserfarne patienter med nr-axSpA.



2.2.1 SELECT-AXIS 2

SELECT-AXIS 2¹[14] er et multi-center, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie af effekt og sikkerhed af upadacitinib hos voksne patienter med nr-axSpA. Inklusion i studiet krævede nr-axSpA-diagnose ifølge ASAS klassifikationskriterier, alder ≥ 18 år, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og rygmerter ≥ 4 på en 0-10-skala og tegn på aktiv inflammation ved MR-scanning af sakroiliacaleddene eller ved høj-sensitivt C-reaktivt protein $> 2,87$ mg/L. Patienterne opfyldte ikke modificerede NY-kriterier for radiografisk axSpA. Desuden skulle patienterne have haft utilstrækkeligt respons på mindst to forskellige NSAID-lægemidler eller være intolerante overfor eller have kontraindikation til NSAID. I studiet indgik patienter (33 % af det samlede antal inkluderede patienter), som tidligere havde modtaget behandling med ét bDMARD (TNF-i eller IL-17i), og som havde ophørt behandlingen på grund af manglende effekt eller intolerance. Patienter, som havde haft utilstrækkeligt respons på både en TNFi og IL-17i, var ekskluderet fra studiet. Patienter, som tidligere have været behandlet med en JAK-hæmmer eller havde anden inflammatorisk gigtsygdom end nr-axSpa, var også ekskluderet fra studiet.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til upadacitinib 15 mg oral dagligt (n=156) eller placebo (n=157) i 52 uger. Efter uge 52 blev yderligere 52-ugers behandling med upadacitinib (open-label) tilbudt alle studiedeltagere. Randomiseringen var stratificeret efter inflammation i sakroiliacaleddene og høj-sensitivt C-reaktivt protein-status (inflammation påvist ved MR-scanning og C-reaktivt protein påvist / inflammation påvist ved MR-scanning men C-reaktivt protein ikke påvist / inflammation ikke påvist med MR-scanning men C-reaktivt protein påvist) og tidligere behandling med bDMARDs (ja/nej).

Det primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 14. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data for alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis af den randomiserede behandling. Manglende data blev håndteret ved *non-responder imputation* for binære effektmål og ved *mixed-effects* model for *repeated measures* for kontinuerte effektmål under antagelse om *missing at random*. Det primære effektmål blev også opgjort for bDMARD-naive patienter vs. bDMARD-erfarne patienter, og for patienter, der tidligere havde været behandlet med en TNFi, vs. patienter, der havde været behandlet med en IL-17i.

2.2.2 ABILITY-1

ABILITY-1 [15] var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af adalimumab sammenlignet med placebo hos bDMARD-behandlingsnaive patienter med nr-axSpA, som enten havde betydelig sygdomsaktivitet på trods af konventionel behandling med NSAID, eller som var intolerante over for NSAID.

¹ SELECT-AXIS 2 er et fase 3-program, som består af to separate studier af rygsøjlegigt. Ud over studiet af nr-axSpA, som denne vurdering omhandler, består SELECT-AXIS 2 programmet af et studie af biologisk behandlingserfarne patienter med AS.



Patienterne blev randomiseret 1:1 til adalimumab 40 mg hver 2. uge (n=91) eller matchende placebo (n=94). Studiet kørte over 12 uger.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog minimum én studiedosis, dog med undtagelse af ét studiested pga. investigator *non-compliance*. Sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle patienter, der modtog minimum én studiedosis. Studiets primære effektmål var ASAS40-respons ved uge 12.

2.2.3 PREVENT

PREVENT [16] er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af secukinumab sammenlignet med placebo hos voksne patienter med aktiv nr-axSpA. Patienterne opfyldte ASAS-kriterierne for axSpA, men ikke modificerede NY-kriterier for radiografisk axSpA, og de havde objektive tegn på inflammation (øget CRP og/eller inflammation i sacroiliacaleddene, påvist ved MR) på trods af nuværende eller tidligere behandling med NSAID. Patienterne kunne fortsætte behandling med stabile doser af sulfasalazin (≤ 3 g/dag), methotrexat (≤ 25 mg/uge), kortikosteroider (≤ 10 mg/dag) og NSAID'er.

Patienter kunne tidligere have været i behandling med én TNFi, hvis de havde oplevet utilstrækkeligt respons eller var intolerante overfor behandlingen. 90,3 % af patienterne, der indgik i studiet, var bDMARD-behandlingsnaive, mens de resterende tidligere havde været i behandling med TNFi (bDMARD-behandlingserfarne patienter). Patienter med andre aktive inflammatoriske sygdomme (herunder inflammatorisk tarmsygdom og uveitis) var ekskluderet fra studiet.

Patienter blev randomiseret 1:1:1 til secukinumab 150 mg hver 4. uge med en induktionsdosis i uge 1, 2 og 3 (n = 185), secukinumab 150 mg hver 4. uge uden induktionsdosis (n = 184) eller placebo (n = 186). Randomiseringen var stratificeret efter MR og CRP-status ved screening. Studiet havde to uafhængige analyseplaner, hvor resultater blev opgjort ved hhv. uge 16 og 52 for at leve op til gældende regulatoriske krav i EU og USA. Studiet forløb over to år og var blindet frem til uge 52, hvorefter alle patienter modtog open-label-secukinumab 150 mg. Patienter, hvor både investigator og patienten selv vurderede, at der ikke var tilstrækkelig effekt af behandlingen, kunne skifte behandling til open-label-secukinumab eller *standard of care* efter uge 20. Patienter og investigatører forblev blindede i forhold til den oprindelige randomisering.

Effektanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter (*intention-to-treat* (ITT)-populationen) med undtagelse af det primære effektmål ASAS40, der blev opgjort for behandlingsnaive patienter. Manglende data blev håndteret ved non-responder imputation for binære effektmål og ved *mixed-effects* model for *repeated measures* for kontinuerte effektmål under antagelse om *missing at random*. Sikkerhedsanalyser blev foretaget på data for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Voksne patienter med aktiv nr-axSpA med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning, som har utilstrækkeligt respons på NSAID'er.</p> <p>Populationen er en blandet population af bDMARD-behandlingsnaive og -erfarne patienter.</p>	<p>Den relevante population i dansk klinisk praksis er bDMARD-erfarne patienter. Der findes ikke publicerede studier af nr-axSpA, hvor hele population i studiet er bDMARD-behandlingserfarne, og derfor accepterer Medicinrådet, at ansøger tager udgangspunkt i en blandet patientpopulation.</p> <p>Ansøger har præsenteret resultater for effekt hos subpopulationen af bDMARD-behandlingserfarne patienter i SELECT-AXIS 2.</p>	<p>Da der udføres en omkostningsanalyse, og der ikke indgår omkostninger i analysen, som er afhængige af specifikke patientkarakteristika, benyttes der ikke en specifik patientpopulation i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>
Intervention	<p>Upadacitinib 15 mg p.o. én gang dagligt.</p>	<p>Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Upadacitinib 15 mg p.o. én gang dagligt.</p>
Komparator	<p>Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge.</p> <p>Secukinumab 150 mg s.c. ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af 150 mg én gang om måneden.</p>	<p>Adalimumab er en TNFi, som er førstevalg til patienter i dansk klinisk praksis.</p> <p>Secukinumab er en IL-17-hæmmer, som i dag anvendes til en del af de patienter i dansk klinisk praksis, der skal skifte behandling.</p> <p>Medicinrådet accepterer de valgte komparatorer.</p>	<p>Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge.</p> <p>Secukinumab 150 mg s.c. ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af 150 mg én gang om måneden.</p>
Effektmål	<p>ASAS40</p>	<p>ASAS40 og BASDAI50 er anerkendte effektmål til at vurdere</p>	



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
BASDAI50	sygdomsaktivitet i studier af nr-axSpA.	
ASDAS < 2,1		
Livskvalitet (ASQoL)	ASDAS < 2,1 er ikke opgjort i	
Behandlingsophør uanset årsag	komparatorstudierne, og derfor inddrager Medicinrådet ikke dette effektmål i vurderingen.	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinrådet foretrækker livskvalitet opgjort ved generiske livskvalitetsmål og har derfor efterspurgt resultater for SF-36. Dette anvendes i stedet for data for ASQoL.	

2.3.1 Population

Populationen i vurderingen er voksne patienter med aktiv nr-axSpA med objektive tegn på inflammation påvist ved forhøjet CRP og/eller MR-scanning, som har utilstrækkeligt respons på NSAID'er.

Patienterne i studierne er i gennemsnit omkring 40 år, og lidt under halvdelen af patienterne er mænd. Patienterne har i gennemsnit været diagnosticeret med nr-axSpA i 2 til 5 år og har aktiv sygdom, hvilket ses ved forhøjet CRP (gennemsnit 7-13 mg/L), gennemsnitlig BASDAI-score mellem 6 og 7 og samlet rygsmerter score omkring 7 på en skala fra 0-10. Ca. 80 % af patienterne i studierne får samtidig behandling med NSAID.

I SELECT-AXIS 2 og PREVENT har alle patienter objektive tegn på inflammation (OSI+). I ABILITY-1 har ca. 77 % OSI+. Der er publiceret data for subpopulationen af OSI+-patienter fra ABILITY-1, og for at øge sammenligneligheden mellem populationerne anvender ansøger dette data i de sammenlignende analyser. Ved vurdering af sikkerhed indgår data fra alle patienter.

I SELECT-AXIS 2 og PREVENT indgår en andel bDMARD-behandlingserfarne patienter (hhv. 33 % og 9 %). Da antallet af behandlingserfarne patienter i PREVENT er få, er der ikke udført en sammenlignende analyse for denne subpopulation. Data for bDMARD-behandlingserfarne patienter i SELECT-AXIS 2 gennemgås som supplerende data.



Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier

	ABILITY-1		ABILITY-1 OSI+		PREVENT			SELECT-AXIS 2		SELECT-AXIS 2 bDMARD-IR	
Intervention (Antal)	PBO (N=94)	ADA40 (N=91)	PBO (N=73)	ADA40 (N=69)	PBO (N=186)	SEC150 (N=185)	SEC150 (no LD) (N=184)	PBO (N=157)	UPA15 (N=156)	PBO (N=54)	UPA15 (N=49)
Alder [år] (SD)	38,40 (10,4)	37,60 (11,3)	38,30 (10,49)	38,30 (11,70)	39,30 (0,84)	39,10 (0,84)	39,80 (0,86)	42,50 (12,4)	41,60 (12,0)	45,0 (11,21)	44,8 (10,72)
CRP [mg/L] (SD)	7,60 (10,2)	6,80 (11,8)	9,3 (10,94)	8,6 (13,07)	10,76 (1,56)	13,17 (2,00)	9,67 (1,17)	10,5 (13,5)	13,6 (24,8)	7,16 (9,03)	5,59 (4,83)
Tid siden diagnose [år] (SD)	3,00 (3,8)	2,70 (4,2)	3,10 (3,83)	2,52 (3,96)	2,96 (0,37)	2,75 (0,34)	2,12 (0,22)	4,4 (5,8)	4,5 (5,5)	5,19 (4,67)	6,37 (6,48)
Tid siden første symptomer [år] (SD)	10,10 (8,8)	10,10 (9,0)	10,37 (9,17)	10,71 (9,62)	8,39 (0,61)	8,72 (0,68)	8,57 (0,64)	9,20 (8,1)	9,00 (7,9)	9,67 (7,29)	11,44 (7,91)
BASDAI score [0-10] (SD)	6,50 (1,6)	6,40 (1,5)	6,38 (1,50)	6,43 (1,55)	6,76 (0,09)	7,08 (0,10)	6,93 (0,11)	6,9 (1,2)	6,8 (1,3)	7,12 (1,28)	6,87 (1,19)
BASFI score [0-10] (SD)	4,90 (2,3)	4,50 (1,9)	4,82 (23,1)	4,47 (20,6)	5,89 (0,14)	6,24 (0,15)	5,92 (0,15)	6,0 (2,1)	5,9 (2,1)	6,44 (1,98)	6,19 (2,08)
Samlet rygsmerte- score [0-10] (SD)	7,00 (1,7)	6,90 (1,8)	6,7 (1,7)	7,0 (1,9)	7,09 (0,09)	7,33 (0,10)	7,20 (0,11)	7,30 (1,4)	7,20 (1,6)	7,6 (1,40)	7,4 (1,48)



Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier

Intervention (Antal)	ABILITY-1		ABILITY-1 OSI+		PREVENT			SELECT-AXIS-2		SELECT-AXIS-2 bDMARD-IR	
	PBO (N=94)	ADA40 (N=91)	PBO (N=73)	ADA40 (N=69)	PBO (N=186)	SEC150 (N=185)	SEC150 (uden LD) (N=184)	PBO (N=157)	UPA15 (N=156)	PBO (N=54)	UPA15 (N=49)
bDMARD-erfarne [%]	0 %	0 %	0 %	0 %	8 %	11 %	10 %	34 %	31 %	100 %	100 %
Mænd [%]	43 %	48 %	45 %	46 %	49 %	43 %	46 %	40 %	43 %	43 %	27 %
HLA-B27 [%]	74 %	82 %	80 %	81 %	69 %	74 %	64 %	59 %	58 %	48 %	57 %
SI MRI+ [%]	46 %	51 %	44 %	58 %	75 %	71 %	73 %	42 %	45 %	37 %	37 %
CRP+ [%]	38 %	40 %	51 %	42 %	56 %	56 %	58 %	54 %	64 %	63 %	63 %
OSI+ [%]	78 %	76 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Samtidig behandling med NSAID [%]	79 %	79 %	77 %	80 %	84 %	83 %	83 %	72 %	78 %	IA	IA
Samtidig behandling med csDMARD [%]	17 %	19 %	15 %	20 %	28 %	25 %	21 %	32 %	26 %	IA	IA
Samtidig behandling med glucocorticoid [%]	7 %	10 %	6 %	9 %	9 %	8 %	9 %	11 %	12 %	IA	IA

Alle data er præsenteret som gennemsnit (SD), med mindre andet er angivet. For ABILITY-1 er baselinekarakteristika for subpopulationen af patienter, som har objektive tegn på inflammation (OSI+), præsenteret, da denne population indgår i den sammenlignende analyse. Baselinekarakteristika er også præsenteret for subpopulationen af behandlingserfarne patienter i SELECT-AXIS 2.



Medicinrådets vurdering af population

I SELECT-AXIS 2 er det gennemsnitlige CRP-niveau ved baseline højere i upadacitinibarmen ($13,6 \pm 24,8$ mg/L) sammenlignet med placeboarmen ($10,5 \pm 13,5$ mg/L), og der er en større variation i CRP-niveauet i upadacitinibarmen. Forskellene er dog ikke signifikant forskellige. Et højere CRP-niveau indikerer sværere inflammation, men øvrige baselinekarakteristika vedr. sygdomsaktivitet er velbalancerede mellem de to arme, og det tyder ikke på, at der generelt er flere patienter med høj sygdomsaktivitet i upadacitinibarmen. CRP-niveauet er i begge arme lavere i den behandlingserfarne subpopulation sammenlignet med ITT-populationen. Dette kan have betydning for størrelsen af de responser, der ses i de populationer.

Medicinrådet vurderer på baggrund af gennemsnitlig BASDAI-score, CRP-værdi og vurdering af smerter, at patienterne har høj sygdomsaktivitet.

Andelene af patienter, som er HLA-B27-positive, er lavere i SELECT-AXIS 2 sammenlignet med de to øvrige studier. HLA-B27 er en vævsfaktor, som er associeret med rygsøjlegigt, og som øger sandsynligheden for diagnosen. Samtidig er andelen af patienter i studiet, som har fået påvist forandringer i rygsøjlen ved MR-scanning, lav (43 %). Diagnosen nr-axSpA er vanskelig at stille korrekt uden MR-scanning, fordi en række andre tilstande kan give lignende symptomer (f.eks. natlige smerter) [17]. Sammenlagt finder Medicinrådet, at der i SELECT-AXIS 2 kan være inkluderet patienter, hvor det er mindre sandsynligt, at patienterne har nr-axSpA. Dette vanskeliggør tolkningen af resultaterne.

I dansk klinisk praksis undersøges alle patienter ved en MR-scanning, inden diagnosen nr-axSpA stilles, og på grund af usikkerheden om diagnosen i studiet er der usikkerhed om overførbare til dansk klinisk praksis.

I dansk klinisk praksis behandles patienter, som er kandidater til b/tsDMARD-behandling med adalimumab som førstevalg, fordi der er god klinisk erfaring med lægemidlet og på grund af lægemidlets pris. Den relevante population i dansk klinisk praksis er derfor behandlingserfarne patienter, og Medicinrådet lægger særlig vægt på effekten hos denne patientgruppe.

2.3.2 Intervention

Upadacitinib 15 mg p.o. én gang dagligt. Behandlingen fortsættes så længe, der er effekt, og behandlingen tolereres.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter med aksial spondyloarthritis, der ikke har udvist respons efter 16-ugers behandling. Nogle patienter med initialt delvist respons kan have gavn af fortsat behandling efter de første 16 uger.

Medicinrådets vurdering af intervention

Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.



2.3.3 Komparator

Flere bDMARDs anvendes til behandling af nr-axSpA.

Adalimumab og secukinumab er valgt som komparatorer. Adalimumab er en TNFi, som administreres subkutant (s.c.) af 40 mg hver anden uge. Secukinumab er en IL-17-hæmmer og har dermed en anden virkningsmekanisme end TNFi. Secukinumab administreres subkutant af 150 mg ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af 150 mg én gang om måneden. I PREVENT indgik også en studiearm, hvor patienter modtog 150 mg secukinumab uden induktionsbehandling. Denne dosering er ikke blevet godkendt af EMA til indikationen, og resultater fra den studiearm indgår ikke i vurderingen.

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

Medicinerådets vurdering af komparator

Adalimumab er førstevalg ved behandling af patienter med nr-axSpA i dansk klinisk praksis, og der er god klinisk erfaring med behandlingen. Adalimumab anvendes i den EMA-godkendte dosering 40 mg hver anden uge. Medicinerådet vurderer, at adalimumab er en relevant komparator.

Secukinumab anvendes i den EMA-godkendte dosering af 150 mg ved uge 0, 1, 2, 3 og 4 efterfulgt af 150 mg én gang om måneden. Medicinerådet vurderer, at det er relevant at inddrage en komparator, som ikke er en TNFi, fordi upadacitinib i dansk klinisk praksis fortrinsvis vil være et behandlingsalternativ til patienter, som har behov for at skifte til et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme end TNFi. Medicinerådet vurderer, at secukinumab er en relevant komparator.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene ASAS40, ASDAS < 2,1, BASDAI50 og ASQoL. ASAS40, ASDAS < 2,1 og BASDAI50 anvendes til at vurdere sygdomsaktivitet, mens ASQoL er en sygdomsspecifik skala til at måle livskvalitet. Effektmålenes definitioner kan ses i Tabel 3.

Medicinerådet foretrækker livskvalitet opgjort ved generiske livskvalitetsmål og har derfor efterspurgt resultater for livskvalitet opgjort ved det generiske redskab SF-36, som er indsamlet i SELECT-AXIS 2. Ansøger har indsendt dette i form af den sammenfattede score for den fysiske komponent af SF-36 (PCS, se Tabel 4). Ansøger har ikke foretaget en sammenlignende analyse for dette effektmål.

Resultater for effekt er opgjort ved uge 14 i SELECT-AXIS 2, der undersøger effekten af upadacitinib. I ABILITY-1, der undersøger effekten af adalimumab, er resultater opgjort ved uge 12. For at have det mest sammenlignelige data har virksomheden også opgjort resultater for SELECT-AXIS 2 ved uge 12 og anvendt dette i den sammenlignende analyse vs. adalimumab. I PREVENT, der undersøger effekten af secukinumab, er resultater opgjort ved uge 16. I sammenligningen med secukinumab har ansøger anvendt data for upadacitinib opgjort ved uge 14.



I SELECT-AXIS 2 og PREVENT fortsatte dobbelt-blindingen frem til uge 52. Medicinrådet har efterspurgt resultater opgjort ved uge 52 og inddraget resultater til dette tidspunkt for begge lægemidler. I PREVENT kunne patienter skifte til open-label secukinumab eller standardbehandling efter uge 20, hvis der ikke var tilstrækkelig effekt af den randomiserede behandling. Dette var ikke muligt i SELECT-AXIS 2. På grund af denne forskel mellem studierne er der ikke foretaget en sammenlignende analyse af resultaterne til dette tidspunkt.

Table 4. Definition af effektmål, som indgår i den sammenlignende analyse

Effektmål	Definition
Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40	Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet. ASAS40 opnås, når der er en forbedring på mindst 40 % og en absolut forbedring på ≥ 2 point på en skala fra 0-10 (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet) inden for mindst tre af følgende fire områder: patientens samlede vurdering af sværhedsgraden af sygdommen inden for den seneste uge (score fra 0-10), smertevurdering (score fra 0-10), funktion målt ved Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (score fra 0-10) og inflammation (morgenstivhedens sværhedsgrad og varighed, score fra 0-10).
Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved BASDAI50	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet på seks parametre: træthed, rygsmerter, ledsmerter, enthesitis (inflammation, hvor en sene eller et ligament fæstnes til en knogle), varighed af morgenstivhed og sværhedsgrad af morgenstivhed. Målingerne scores på en skala fra 0-10, (hvor 0 indikerer ingen sygdomsaktivitet, og 10 indikerer meget høj sygdomsaktivitet). BASDAI50 afspejler en forbedring på ≥ 50 %.
SF-36	Rygsøjlegigt er en invaliderende sygdom, hvor patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet og sociale relationer er markant reduceret pga. smerter og nedsat funktionsniveau, og behandlingsmålet ved behandling af nr-axSpA er bl.a. at forbedre patienternes livskvalitet. SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorere kan opgøres: fysisk komponent summary (PCS) og mental komponent summary (MCS). Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet. For patienter med kronisk leddegigt er den mindste klinisk relevante forskel for den sammenfattede score for den fysiske komponent i et studie rapporteret som en forskel på 7,2 point fra baseline [12].



Medicinrådets vurdering af effektmål

ASAS40, BASDAI50 og ASDAS < 2,1 er anerkendte effektmål til at vurdere sygdomsaktivitet i studier af nr-axSpA. ASDAS < 2,1 er dog ikke opgjort i ABILITY-1 eller SELECT-AXIS 2, og Medicinrådet inddrager derfor ikke dette effektmål i vurderingen. ASAS40 og BASDAI50 vurderes samlet som mål for reduktion i sygdomsaktivitet.

Effektmålene er opgjort til forskellige tidspunkter mellem studierne, og Medicinrådet accepterer, at virksomheden anvender resultater for upadacitinib opgjort hhv. ved uge 12 og uge 14 ved de to forskellige sammenligninger for at opnå størst mulig sammenlignelighed med komparatorstudierne.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Virksomheden har ikke identificeret direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) mellem upadacitinib og relevante komparatorer. Virksomheden har i stedet lavet indirekte sammenligninger mellem upadacitinib og adalimumab og mellem upadacitinib og secukinumab ved metoden beskrevet af Rücker og Rücker og Schwarzer.

Resultater for subpopulationen af bDMARD-behandlingserfarne patienter i SELECT-AXIS 2 er gennemgået narrativt.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

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

2.5 Sammenligning af effekt af upadacitinib vs. adalimumab

Effekt af upadacitinib sammenlignet med adalimumab er baseret på studierne SELECT-AXIS 2 og ABILITY-1. I analysen indgår ITT-populationen fra SELECT-AXIS 2 og OSI+-populationen fra ABILITY-1. I ABILITY-1-studiet var alle patienter bDMARD-behandlingsnaive, mens en andel af patienterne i SELECT-AXIS 2 (33 %) var bDMARD-behandlingserfarne.



2.5.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 5. Sammenligning af effekt af upadacitinib vs. adalimumab opgjort ved uge 12

Effekt mål	Upadacitinib [12 uger]	Andel med respons	Adalimumab [12 uger]	Andel med respons	Upadacitinib vs. adalimumab RR (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	Upadacitinib N = 156	46 %	Adalimumab N = 69	41 %	0,68 (0,33; 1,40)
	Placebo N = 157	23 %	Placebo N = 73	14 %	
	Forskel (95 % CI)	23 % (13; 33)	Forskel (95 % CI)	27 % (13; 40)	
Andel patienter, som opnår BASDAI50	Upadacitinib N = 156	41 %	Adalimumab N = 69	39 %	0,75 (0,36; 1,59)
	Placebo N = 157	19 %	Placebo N = 73	14 %	
	Forskel (95 % CI)	22 % (12; 32)	Forskel (95 % CI)	25 % (12; 39)	
SF-36 PCS (ændring fra baseline)	Upadacitinib N = 156 (gennemsnitlig ændring til uge 14)	8,2	Adalimumab N = 91	5,5	IA
	Placebo N = 157 (gennemsnitlig ændring til uge 14)	4,3	Placebo N = 93	2,0	

2.5.2 Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50

Reduktion i sygdomsaktivitet er opgjort ved effektmålene ASAS40 og BASDAI50 (se Tabel 3).

En større andel patienter opnåede ASAS40 ved behandling med upadacitinib (46 %) vs. placebo (23 %) i SELECT-AXIS 2. I ABILITY-1 opnåede en større andel patienter ASAS40 ved behandling med adalimumab (41 %) vs. placebo (14 %). Den indirekte sammenligning mellem upadacitinib og adalimumab gav en estimeret relativ risiko på 0,68 (95 % CI: 0,33; 1,40).



En større andel patienter opnåede BASDAI50 ved behandling med upadacitinib (41 %) vs. placebo (19 %) i SELECT-AXIS 2. I ABILITY-1 opnåede en større andel patienter BASDAI50 ved behandling med adalimumab (39 %) vs. placebo (14 %). Den indirekte sammenligning mellem upadacitinib og adalimumab gav en estimeret relativ risiko på 0,75 (95 % CI: 0,36; 1,59).

Medicinerådets vurdering af reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50

Upadacitinib og adalimumab var mere effektive end placebo til at reducere sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50. Der var betydelig forskel i placeboresponsen mellem studierne (14 % i ABILITY-1 for begge effektmål vs. 19-23 % i SELECT-AXIS 2). Denne forskel bidrager med usikkerhed til sammenligningen mellem studierne. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem lægemidlerne vedr. effektmålene ASAS40 og BASDAI50.

Livskvalitet målt ved SF-36 PCS

Forbedring i livskvalitet er opgjort ved måleredskabet SF-36. Virksomheden har indsendt resultater for den sammenfattede score for den fysiske komponent af SF-36 (PCS). Virksomheden har ikke indsendt resultater for den mentale komponent af SF-36.

I SELECT-AXIS 2 sås en større gennemsnitlig forbedring i livskvalitet målt ved den fysiske komponent af SF-36 (PCS) ved behandling med upadacitinib (8,2 point) vs. placebo (4,3 point) (p-værdi for forskel < 0,001). I ABILITY-1 sås ligeledes en større gennemsnitlig forbedring i livskvalitet ved behandling med adalimumab (5,5 point) vs. placebo (2,0 point). Virksomheden har ikke foretaget en sammenlignende analyse mellem lægemidlerne for dette effektmål.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36 PCS

For begge lægemidler kunne der påvises en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig livskvalitet målt ved den sammenfattede score for den fysiske komponent af SF-36 vs. placebo. Forskellen til placebo var dog for begge lægemidler mindre end den mindste klinisk relevante forskel, som er rapporteret som 7,2 point [18], og Medicinerådet vurderer ikke, at ændringerne har stor betydning for patienten. Virksomheden har ikke indsendt data for mental livskvalitet. Medicinerådet finder dette problematisk, fordi mental livskvalitet er vigtig for patienten. Medicinerådet vurderer, at der ikke er forskel i effekt på fysisk livskvalitet mellem lægemidlerne målt ved SF-36 PCS.

2.6 Sammenligning af effekt af upadacitinib vs. secukinumab

Effekt af upadacitinib sammenlignet med secukinumab er baseret på studierne SELECT-AXIS 2 og PREVENT. I analysen indgår ITT-populationerne fra begge studier. I SELECT-AXIS 2 var 33 % af patienter bDMARD-behandlingserfarne, mens dette kun var tilfældet for 10 % af patienter i PREVENT.



2.6.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Sammenligning af effekt af upadacitinib (uge 14) vs. secukinumab (uge 16)

Effekt mål	Upadacitinib [14 uger]	Andel med respons	Secukinumab [16 uger]	Andel med respons	Upadacitinib vs. secukinumab RR (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40	Upadacitinib N = 156	45 %	Secukinumab N = 185	40 %	1,41 (0,90; 2,20)
	Placebo N = 157	23 %	Placebo N = 186	28 %	
	Forskel (95 % CI)	22 % (12; 32)	Forskel (95 % CI)	12 % (2; 22)	
Andel patienter, som opnår BASDAI50	Upadacitinib N = 156	42 %	Secukinumab N = 185	37 %	1,07 (0,66; 1,73)
	Placebo N = 157	22 %	Placebo N = 186	21 %	
	Forskel (95% CI)	20 % (10; 30)	Forskel	16 % (7; 24)	
SF-36 PCS (ændring fra baseline)	Upadacitinib N = 156 (gennemsnitlig ændring)	8,2	Secukinumab N = 185 LSM ± SEM	5,17 ± 0,68	IA
	Placebo N = 157 (gennemsnitlig ændring)	4,3	Placebo N = 186 LSM ± SEM	2,93 ± 0,71	

IA: ikke angivet

2.6.2 Reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50

Reduktion i sygdomsaktivitet er opgjort ved effektmålene ASAS40 og BASDAI50 (se Tabel 3).

ASAS40

En større andel patienter opnåede ASAS40 ved uge 14 ved behandling med upadacitinib (45 %) vs. placebo (23 %) i SELECT-AXIS 2. I PREVENT opnåede en større andel patienter ASAS40 ved uge 16 ved behandling med secukinumab (40 %) vs. placebo (28 %). Den indirekte sammenligning mellem upadacitinib og secukinumab gav en estimeret relativ risiko på 1,41 (95 % CI: 0,90; 2,20).



Ved uge 52 opnåede 63 % af patienterne i SELECT-AXIS 2 ASAS40 ved behandling med upadacitinib vs. 43 % ved behandling med placebo (absolut forskel (95 % CI): 20 %-point (9; 31)). I PREVENT opnåede 34 % af patienterne ASAS40 ved behandling med secukinumab vs. 19 % ved behandling med placebo (absolut forskel (95 % CI): 14 %-point (5; 23)).

BASDAI50

En større andel patienter opnåede BASDAI50 ved behandling med upadacitinib (42 %) vs. placebo (22 %) i SELECT-AXIS 2. I PREVENT opnåede en større andel patienter BASDAI50 ved behandling med secukinumab (37 %) vs. placebo (21 %). Den indirekte sammenligning mellem upadacitinib og secukinumab gav en estimeret relativ risiko på 1,07 (95 % CI: 0,66; 1,73).

Ved uge 52 opnåede 56 % af patienter i SELECT-AXIS 2 BASDAI50 ved behandling med upadacitinib vs. 40 % ved behandling med placebo (absolut forskel (95 % CI): 16 %-point (5; 27)). I PREVENT opnåede hhv. 31 % og 20 % BASDAI50 ved uge 52 ved behandling med hhv. secukinumab og placebo (absolut forskel (95 % CI): 11 %-point (2; 20)).

Medicinerådets vurdering af reduktion i sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50

Upadacitinib og secukinumab var mere effektive end placebo til at reducere sygdomsaktivitet målt ved ASAS40 og BASDAI50. I begge studier var der store responsrater i placeboarmen, og i SELECT-AXIS 2 var der særligt ved uge 52 meget store placeboresponser. Store placeboresponser vanskeliggør vurderingen af lægemidlernes effekt og bidrager med usikkerhed.

Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel i effekt mellem lægemidlerne vedr. effektmålene ASAS40 og BASDAI50.

2.6.3 Livskvalitet målt ved SF-36

Forbedring i livskvalitet er opgjort ved måleredskabet SF-36. Virksomheden har indsendt den sammenfattede score for den fysiske komponent af SF-36 (PCS). Virksomheden har ikke indsendt resultater for den mentale komponent af SF-36.

I SELECT-AXIS 2 sås en større gennemsnitlig forbedring i livskvalitet målt ved SF-36 PCS ved behandling med upadacitinib (8,2 point) sammenlignet med placebo (4,3 point) (p-værdi for forskel < 0,001). I PREVENT sås ligeledes en større gennemsnitlig forbedring i livskvalitet ved behandling med secukinumab (5,17 ± 0,68) sammenlignet med placebo (2,93 ± 0,71 point). Virksomheden har ikke foretaget en sammenlignende analyse mellem lægemidlerne for dette effektmål.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36

For begge lægemidler kunne der påvises en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig fysisk livskvalitet målt ved SF-36 PCS vs. placebo. Forskellen til placebo var dog for begge lægemidler mindre end den mindste klinisk relevante forskel, som er rapporteret at være på 7,2 point [18], og Medicinerådet vurderer ikke, at ændringen har stor betydning for patienten. Virksomheden har ikke indsendt data for mental livskvalitet. Medicinerådet finder dette problematisk, fordi mental livskvalitet er vigtig



for patienten. Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel i effekt på fysisk livskvalitet mellem lægemidlerne målt ved SF-36 PCS.

2.6.4 Gennemgang af effekt hos behandlingserfarne patienter

I SELECT-AXIS 2 var ca. en tredjedel af patienterne bDMARD-behandlingserfarne (havde tidligere modtaget behandling med enten en TNFi eller en IL-17i). Medicinrådet har efterspurgt resultater for denne subpopulation, og virksomheden har indsendt resultater for dette. Resultaterne fremgår af Tabel 7. Virksomheden har ikke indsendt data for SF-36 for denne subpopulation.

Tabel 7. Resultater for effekt hos bDMARD-behandlingserfarne patienter

Effektmål	Upadacitinib N = 49	Placebo N = 54	Forskel (95 % CI)
Andel patienter, som opnår ASAS40 (uge 14)	33 % (20; 46)	24 % (13; 36)	9 %-point (-8; 26)
Andel patienter, som opnår ASAS40 (uge 52)	57 % (43; 71)	46 % (33; 60)	11 %-point (-8; 30)
Andel patienter, som opnår BASDAI50 (uge 14)	33 % (20; 46)	24 % (13; 36)	8 %-point (-9; 25)
Andel patienter, som opnår BASDAI50 (uge 52)	47 % (33; 61)	41 % (28; 54)	6 %-point (-13; 25)

Medicinrådets vurdering af effekt hos behandlingserfarne patienter

For begge effektmål opnåede færre bDMARD-behandlingserfarne patienter respons ved behandling med upadacitinib sammenlignet med ITT-populationen. For begge effektmål var responset i placeboarmen for denne subpopulation sammenligneligt med responset i placeboarmen for ITT-populationen. Effektestimatet for upadacitinib vs. placebo var dermed mindre i denne subpopulation (8-9 %-point).

Behandlingserfarne patienter udgjorde en subpopulation i studiet, og studiet var ikke designet til at vise effekt hos denne subpopulation. Dog udgjorde subpopulationen en tredjedel af patienterne (ca. 50 patienter i hver arm), men på trods af dette kan studiet ikke påvise effekt af upadacitinib vs. placebo hos denne subpopulation. Medicinrådet finder dette problematisk, da netop bDMARD-erfarne patienter vil være mulige kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.

2.7 Sammenligning af sikkerhed

Vurdering af lægemidlernes sikkerhed tager udgangspunkt i studiedata, samt i gennemgangen af bivirkningsprofilen i lægemidlernes produktresuméer.

Antallet af alvorlige uønskede hændelser, alvorlige infektioner, behandlingsophør uanset årsag og behandlingsophør grundet uønskede hændelser fremgår af Tabel 8.



Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser i de inkluderede studier

Effekt mål	Upada- citinib (14 uger/ 52 uger) N = 156	Placebo (14 uger/ 52 uger) N = 157	Adalimum ab (12 uger) N = 95	Placebo (12 uger) N = 97	Secuki- numab (20-24 uger/ 52 uger) N = 185	Placebo (20-24 uger/ 52 uger) N = 186
Alvorlige uønskede hændelse	3 % / 4 %	1 % / 4 %	3 %	1 %	1 % / 11 %	3 % / 7 %
Alvorlige infektioner	1 % / 1 %	1 % / 1 %	0 %	0 %	1 % / 2 %	0 % / 2 %
Behandlingsophør uanset årsag ^a	7 % / 17 %	4 % / 17 %	4 %	2 %	5 % / 16 %	6 % / 14 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser ^b	3 % / 4 %	1 % / 3 %	2 %	1 %	0 % / 4 %	2 % / 4 %

^a Målt ved uge 24 for secukinumab; ^b Målt ved uge 20 for secukinumab

2.7.1 Gennemgang af bivirkningsprofil

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

Upadacitinib

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

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



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

I de kliniske studier havde patienter, der modtog upadacitinib 15 mg, hyppigere forhøjede lipider sammenlignet med patienter, der modtog placebo (hyppigheden af patienter med total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L var hhv. 62 % og 31 %). 1,5 % og 2,1 % af patienter, der modtog upadacitinib 15 mg, havde forhøjede leverenzymmer (hhv. ALAT og ASAT) sammenlignet med 1,5 % og 0,7 % af patienter, der modtog placebo. Nedsatte neutrofilital ($< 1 \times 10^9$ celler/L) forekom hos 1,1 % af patienter ved behandling med upadacitinib sammenlignet med $< 0,1$ % af patienter, der modtog placebo [22].

Ved behandling med upadacitinib er det nødvendigt at monitorere patientens absolutte neutrofilital, absolutte lymfocytital, hæmoglobin, leveraminotransferaser og lipider.

Adalimumab

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

2.7.2 Øvrige overvejelser vedr. risiko for bivirkninger ved JAK-hæmmere

Upadacitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 eller JAK1/3. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger og anbefaler, at disse ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling.

Risikofaktorerne er alder > 64 år, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom, rygning/tidligere langvarig rygning samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte [19].

Medicinerådet har tidligere taget samlet stilling til sikkerheden af JAK-hæmmere indenfor kronisk leddegigt. Ud fra oplysninger offentliggjort af EMA og FDA har Medicinerådet fundet, at sikkerheden omkring JAK-hæmmere skal vurderes ud fra formodningen om en øget forekomst af utilsigtede hændelser som beskrevet ovenfor, som resultatet af en klasseeffekt [13].



Lægemiddelstyrelsen har ligeledes indskærpet, at JAK-hæmmere kun må anvendes til patienter ældre end 65 år og derover, patienter, der er nuværende eller tidligere mangeårige rygere, eller patienter med andre kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer. Hos patienter med andre VTE-risikofaktorer bør JAK-hæmmere anvendes med forsigtighed, og for alle patienter anbefales jævnlige undersøgelser af huden [20].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

For alle tre lægemidler var andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser eller oplevede alvorlige uønskede hændelser i løbet af studietiden, få. Ligeledes var der få alvorlige infektioner ved behandling med lægemidlerne. Medicinrådet lægger størst vægt på gennemgangen af bivirkningsprofilen for de tre lægemidler.

Medicinrådet vurderer, at bivirkninger forbundet med upadacitinib er værre end for øvrige behandlingsmuligheder til patienter med nr-axSpA. Blandt andet er der en større risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, samtidig med at der er en formodning om en klasseeffekt for JAK-inhibitorer, der giver øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, død uanset årsag, alvorlige infektioner, blodpropper i lunger og VTE. Medicinrådet har tidligere taget samlet stilling til sikkerheden af JAK-hæmmere indenfor kronisk leddegigt og vurderet, at JAK-hæmmere kan overvejes til lavrisikopatienter eller til patienter, hvor øvrige behandlingsalternativer er udtømte [13].

2.8 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellem upadacitinib og en relevant komparator (bDMARD), og vurderingen er derfor baseret på indirekte sammenligninger, hvilket bidrager med usikkerhed til vurderingen.

Baseret på den lave andel af patienter, der har fået påvist forandringer i rygsøjlen ved MR-scanning samt den lavere andel af patienter, der er HLA-B27-positive i SELECT-AXIS 2 sammenlignet med de øvrige studier, er det usikkert, om patienter i dette studie har en sikker nr-axSpA-diagnose

I SELECT-AXIS 2 ses meget høje placeborespons, hvilket bidrager med usikkerhed og vanskeliggør vurderingen af lægemidlets effekt. Særligt efter 52-ugers behandling er placeboresponsene i studiet meget høje.

Der ikke kan påvises effekt af upadacitinib sammenlignet med placebo i den behandlingserfarne subpopulation af patienter i studierne. Dette er problematisk, da netop bDMARD-behandlingserfarne patienter er de mulige kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med upadacitinib sammenlignet med henholdsvis adalimumab og secukinumab til patienter med nr-axSpA. Ansøger har udført denne analyse, fordi de vurderer, at effekten og sikkerheden af upadacitinib ikke er betydende forskellig fra komparatorerne. Medicinrådet vurderer, at upadacitinib er et dårligere behandlingsalternativ på grund af lægemidlets sikkerhedsprofil, jf. afsnit 2.7, men accepterer ansøgers model.

Den sundhedsøkonomiske analyse er hovedsagligt baseret på data fra Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDS til kronisk leddegigt [21].

3.1 Analyseperspektiv

Jævnfør Medicinrådets Metodevejledning gør ansøger brug af et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorizont på 18 måneder, da denne tidshorizont forventes at inkludere relevante forskelle i omkostninger. Ansøger benytter en diskonteringsrate på 3,5 % for omkostninger, som falder efter 1. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af tidshorizont og tilgang til diskontering.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandling med upadacitinib sammenlignet med adalimumab og secukinumab. Ansøger har valgt denne modeltype, da de på baggrund af en indirekte komparativ analyse forventer, at effekt og sikkerhed af upadacitinib er sammenlignelig med de inkluderede komparatorer. Ansøger har ikke inkluderet behandlingsfrafald eller død i analysen, da disse ligeledes forventes at være sammenlignelige for alle inkluderede lægemidler.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Alle omkostninger, på nær lægemiddelomkostninger, baseres på Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for kronisk leddegigt [21]. For omkostninger til både administration, monitorering, bivirkninger, patienttid og transport gælder det, at disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat. Derfor



præsenteres antagelser vedrørende disse omkostninger ikke yderligere, men de anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Antagelser vedrørende disse omkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for lægemidlerne som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelpild forbundet med administration af lægemidlerne, idet doseringerne passer med styrken for alle lægemidler.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 9.

Tabel 9. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2024)]

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Upadacitinib	15 mg	28 stk.	■	Amgros
Adalimumab	40 mg	2 stk.	■	Amgros
Secukinumab	150 mg	2 stk.	■	Amgros

3.4 Resultater

3.4.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet vurderer, at behandling med upadacitinib til patienter med aktiv nr-axSpA medfører inkrementelle omkostninger på ca. ■ sammenlignet med adalimumab, og ca. ■ sammenlignet med secukinumab over en 18-måneders tidshorisont. Omkostningsforskellen skyldes især forskelle i lægemiddelomkostninger.

Resultaterne fremgår af Tabel 10.



Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Upadacitinib	Adalimumab	Secukinumab
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrations- og monitoreringsomkostninger	6.690	6.830	6.830
Bivirkningsomkostninger	577	139	245
Patientomkostninger	3.632	4.471	3.970
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel sammenlignet med upadacitinib		■	■

3.4.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Da Medicinrådet udfører en relativt simpel omkostningsanalyse uden væsentlig usikkerhed, udføres der ikke følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da upadacitinib og de øvrige lægemidler i sammenligningen er omfattet af et eksisterende halvårligt udbud fra Amgros. Lægemiddelpriserne og dermed markedsandelene vil ændre sig ved hvert udbud og er derfor meget usikre, hvorfor det ikke er muligt at give et retvisende estimat for budgetkonsekvenserne.

5. Diskussion

I SELECT-AXIS 2 sås meget store placeboresponser for effektmål vedr. sygdomsaktivitet. Ved uge 52 var placeboresponserne for ASAS40 og BASDAI50 over 40 %. De meget store placeboresponser vanskeliggør vurderingen af lægemidlets effekt.

Andelen af patienter i SELECT-AXIS 2, som var positive for vævsfaktoren HLA-B27, som er associeret med rygsøjlegigt, var lav. Gennemgangen af baselinekarakteristika viste også, at under halvdelen af patienterne i studiet havde fået påvist inflammation i rygsøjlen ved en MR-scanning. Nr-axSpA er en vanskelig diagnose at stille uden MR-scanning, fordi en række andre tilstande kan give symptomer, der minder om rygsøjlegigt. Patienter, som ikke har rygsøjlegigt, vil ikke have gavn af behandling med b/tsDMARD. Medicinrådet vurderer, at det er sandsynligt, at der i studiet kan være inkluderet patienter, som ikke er



diagnosticeret korrekt, og som ikke har nr-axSpA. Det vanskeliggør overførbare af resultater i studiet til en dansk patientpopulation. Den mulige usikkerhed om diagnosen kan være en medvirkende årsag til de høje responser, som ses ved behandling med placebo, fordi patienternes smerter går i sig selv over tid, uden at de har effekt af behandlingen, hvis deres sygdom ikke skyldes rygsøjlegigt.

I dansk klinisk praksis behandles patienter med TNF-hæmmeren adalimumab som førstevalg ved klinisk indikation for behandling med b/tsDMARD, fordi der er stor klinisk erfaring med lægemidlet, og fordi lægemidlet er blandt de billigste alternativer. Øvrige behandlinger anvendes, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af adalimumab, eller hvis lægemidlet ikke tolereres. Det er derfor vigtigt, at effekten af nye lægemidler undersøges hos bDMARD-behandlingserfarne patienter. I SELECT-AXIS 2 indgik en subpopulation af behandlingserfarne patienter, men studiet kunne ikke påvise effekt af upadacitinib vs. placebo i denne subpopulation, på trods af at der var hhv. 49 og 54 behandlingserfarne patienter i hver studiearm. Medicinrådet finder dette problematisk.

Medicinrådet vurderer, at bivirkninger forbundet med upadacitinib er værre end for øvrige behandlingsmuligheder til patienter med nr-axSpA. Blandt andet er der en større risiko for alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, samtidig med at der er en formodning om en klasseeffekt for JAK-inhibitorer, der giver øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, død uanset årsag, alvorlige infektioner, blodpropper i lunger og VTE [13,20].



6. Referencer

1. Region Hovedstaden, Sundhedsfagligt Råd R. Patientinformation Rygsøjlegigt. 2013;1–3.
2. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017;
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379–90.
4. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
5. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O, Horn HC, Pedersen SJ, Pelck R, et al. Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne. 2017;
6. DANBIO Dansk Reumatologisk Database. DANBIO sponsorreport 2020-2021 (fortrolig). 2021.
7. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tralokinumab. 2021;1–22.
8. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26.
10. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandlinger af aksiale spondylartropatier (aSPA). 2017;1–26.
11. Dansk Reumatologisk kvalitetsdatabase (DRK). National årsrapport 2020-2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
12. Medicinrådet. Medicinrådet.dk [internet]. 2024 [citeret 6. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/>
13. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - Sikkerhedsvurdering af januskinasehæmmere og rituximab. 2022.
14. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;400(10349):369–79.



15. Sieper J, Van Der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815–22.
16. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2021;73(1):110–20.
17. van Gaalen FA, Rudwaleit M. Challenges in the diagnosis of axial spondyloarthritis. Bd. 37, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2023.
18. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2014;66(12):1783–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22392>
19. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [internet]. 2022 [citeret 25. november 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
20. Lægemedelstyrelsen. Opdaterede anbefalinger for brugen af Januskinase-hæmmere for at minimere risici for malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet [internet]. 2023 [citeret 27. april 2023]. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorlige-kardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-og-mortalitet/>
21. Bach JB, Munk C, Line M, Jensen B, Jensen ME. UDVIDET SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR TERAPIOMRÅDET KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. BIOLOGISKE OG TARGEREDE SYNTETISKE DMARDS TIL KRONISK LEDDEGIGT-VERSION 2.0. 2020.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Thomas Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Grith Eng <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. reservelæge</i>	DANBIO
Pernille Hurup Duhn <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk