

 Medicinrådet

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende upadacitinib til behandling af rygsøjlegigt



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

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

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

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

### Dokumentoplysninger

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

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

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



# Indholdsfortegnelse

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

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

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



# 1. Begreber og forkortelser

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



## 2. Introduktion

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

### 2.1 Rygsøjlegigt

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

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

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

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

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



## 2.2 Upadacitinib

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

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

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

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

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

## 2.3 Nuværende behandling

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

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

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

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



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

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

## 3. Kliniske spørgsmål

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

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

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

#### *Komparator*

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

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



## Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Effektmål

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

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

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

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

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

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





### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Sygdomsaktivitet

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

#### ASAS

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

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

#### BASDAI

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

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

#### ASDAS

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



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

### **Bivirkninger**

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

#### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

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

#### **Alvorlige infektioner**

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

#### **Gennemgang af bivirkningsprofil**

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

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

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

#### **Livskvalitet (SF-36)**

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



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

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

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data,

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



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

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

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

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

#### **Kriterier for litteratursøgning**

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

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

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

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

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

## **5. Den endelige ansøgning**

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

#### **Studier og resultater**

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



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

### **Statistiske analyser**

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

### **Metaanalyser**

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



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

#### **Narrative analyser**

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

#### **Særlige forhold i denne protokol**

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

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

#### **Sundhedsøkonomiske analyser**

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

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

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.



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

## 6. Evidensens kvalitet

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

## 7. Andre overvejelser

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



## 8. Relation til behandlingsvejledning

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





## 9. Referencer

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



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

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



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

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



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 1

Søgstreng til PubMed:

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

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

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



Søgestreng til CENTRAL:

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

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

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