

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet den 23. september 2020

Dokumentnummer 89425

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende upadacitnib til kronisk leddegigt.....	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	4
4	Alvorlighed	5
5	Anbefalingen betyder.....	5
6	Sagsbehandlingstid	5
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	5
8	Versionslog	6
9	Bilag.....	7

1 Anbefaling vedrørende upadacitinib til kronisk leddegigt

Medicinrådet anbefaler upadacitinib til patienter med moderat til svær kronisk leddegigt, hvor konventionel syntetisk behandling (csDMARD) enten har haft utilstrækkelig effekt eller ikke er tolereret. Anbefalingen gælder for:

- Upadacitinib i kombination med methotrexat (MTX) til patienter i MTX-behandling
 - som ikke tidligere har modtaget biologisk/targeteret syntetisk behandling (b/tsDMARDs)
 - som tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling
- Upadacitinib som monoterapi til patienter, hvor csDMARD-behandling ikke er en mulighed, og:
 - hvor patienterne ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling
 - hvor patienterne tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Vi anbefaler upadacitinib, fordi det samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end den behandling, man bruger i dag, og vi vurderer, at omkostningerne for sundhedsvæsenet er rimelige. Samtidig vil upadacitinib bidrage til en øget konkurrence.

2 Værdi for patienterne

Vi har vurderet upadacitinib til fire patientpopulationer:

Upadacitinib i kombination med MTX til patienter i MTX-behandling, som ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Upadacitinib i kombination med MTX har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Det betyder, at det ikke er bedre end den behandling, man bruger i dag, men samtidig heller ikke ser ud til at være mindre sikkert. Upadacitinib er dermed et ligeværdigt behandlingsalternativ til den behandling, man bruger i dag.

Kvaliteten af de data, der er for sammenligningen af upadacitinib i kombination med MTX med adalimumab i kombination med MTX, er lav. Det betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Upadacitinib i kombination med MTX til patienter i MTX-behandling, som tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Værdien af upadacitinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX **kan ikke kategoriseres**, da data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Vi vurderer dog, at upadacitinib i kombination med MTX samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end adalimumab i kombination med MTX, og at de to behandlinger er ligeværdige.

Evidensens kvalitet er ikke vurderet pga. manglende komparativ analyse.

Upadacitinib som monoterapi til patienter, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, og hvor patienterne ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi **kan ikke kategoriseres**, da data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Vi vurderer dog, at upadacitinib er et ligeværdigt alternativ til tofacitinib, hvad angår effekt. På baggrund af det foreliggende datagrundlag synes der ikke at foreligge samme risiko for blodpropper og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med upadacitinib som for tofacitinib.

Kvaliteten af de data, der er for sammenligningen af upadacitinib med tofacitinib, er meget lav. Det betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Upadacitinib som monoterapi til patienter, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, og hvor patienterne tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi **kan ikke kategoriseres**, da der ikke er data herfor. Der er dog ikke noget, der taler for, at effekt og bivirkninger af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til patienter, der tidligere har modtaget b/tsDMARDs, adskiller sig fra patienter, der ikke har modtaget b/tsDMARDs tidligere. På den baggrund vurderer vi, at upadacitinib er et ligeværdigt alternativ til tofacitinib, hvad angår effekt. Evidensens kvalitet er ikke vurderet pga. manglende komparativ analyse.

Tofacitinib er ikke længere et ligeværdigt behandlingsalternativ med den behandling, man anbefaler at bruge i dag ved monoterapi (etanercept). Som konsekvens har vi taget stilling til, om upadacitinib er ligeværdigt med etanercept. Her vurderer vi, at upadacitinib samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end etanercept, og at de to behandlinger er ligeværdige.

Høringen har ikke givet anledning til ændringer i vurderingen af den kliniske værdi (bilag 3).

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne for sundhedsvæsenet er rimelige.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er baseret på lægemiddelpriser, som er gældende fra den 1. januar 2021. Det betyder, at de økonomiske konsekvenser i perioden 23. september 2020 til 31. december 2020 afviger fra dem, der præsenteres her.

Upadacitinib i kombination med MTX til patienter i MTX-behandling, som ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Her vil det koste ca. 7.000 kr. mindre i officielle priser at behandle én patient med upadacitinib i 18 måneder end med adalimumab. Da ca. 200 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 0,2 mio. kr. mindre om året.

Upadacitinib i kombination med MTX til patienter i MTX-behandling, som tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Her vil det koste ca. 7.000 kr. mindre i officielle priser at behandle én patient med upadacitinib i 18 måneder end med adalimumab. Da ca. 570 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 0,6 mio. kr. mindre om året.

Upadacitinib som monoterapi til patienter, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, og hvor patienterne ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Her vil det koste ca. 22.000 kr. mindre i officielle priser at behandle én patient med upadacitinib i 18 måneder end med tofacitinib. Da ca. 50 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 0,2 mio. kr. mere om året.

Upadacitinib som monoterapi til patienter, hvor behandling med csDMARD ikke er en mulighed, og hvor patienterne tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling

Her vil det koste ca. 22.000 kr. mindre i officielle priser at behandle én patient med upadacitinib i 18 måneder end med tofacitinib. Da ca. 130 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 0,5 mio. kr. mere om året.

Lægemiddelvirksomhederne har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle meromkostninger og budgetkonsekvenser anderledes.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 1). Der er foretaget minimale rettelser som følge af høringen (bilag 3).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af upadacitinibs værdi for patienterne.

5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge upadacitinib (evt. i kombination med MTX) til patienter med moderat til svær kronisk leddegigt trods behandling med MTX og/eller b/tsDMARDs, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter.

Lægemidlet kommer til at stå på Medicinrådets lægemiddelrekommandation for kronisk leddegigt, efter de lægemiddelrelaterede omkostninger er beskrevet i et udvidet sammenligningsgrundlag. Indtil da anbefaler Medicinrådet, at regionerne bruger det lægemiddel, der har de laveste omkostninger.

En lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter. Der er i lægemiddelrekommandationen taget hensyn til både lægemidlets effekt og økonomi.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 27 uger og 2 dage på arbejdet med upadacitinib til kronisk leddegigt.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

- Bilag 1 - Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. upadacitinib, version 1.0
- Bilag 2 - Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. upadacitinib
- Bilag 3 - Høringssvar fra ansøger inkl. efterfølgende dialog vedr. den sundhedsøkonomiske afrapportering
- Bilag 4 - Medicinrådets vurdering vedr. upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt, version 1.0
- Bilag 5 - Ansøgers endelige ansøgning
- Bilag 6 - Medicinrådets protokol for vurdering vedr. upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt, version 1.1

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Upadacitinib

Kronisk leddegigt



Indholdsfortegnelse

Opsummering.....	4
Liste over forkortelser	7
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	8
1.1 Patientpopulation.....	8
1.1.1 Komparator	8
1.2 Problemstilling	9
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	10
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.2 Omkostninger.....	11
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	11
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	11
2.2.3 Patient- og transportomkostninger	12
2.3 Følsomhedsanalyser	12
2.4 Opsummering af basisantagelser	13
3. Resultater.....	14
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	14
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	15
4. Budgetkonsekvenser.....	17
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	17
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse	19
4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	21
5. Diskussion	23
6. Referencer.....	24
7. Bilag	25
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	25
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	26



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for upadacitinib til patienter med kronisk leddegigt samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”Sekretariatets vurdering”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. august 2020



Opsummering

Baggrund

Upadacitinib er indiceret til behandling af moderat til svær kronisk leddegigt hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Upadacitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med konventionelt syntetisk DMARD (csDMARD). Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af AbbVie.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved behandling med upadacitinib som kombinationsterapi eller monoterapi over en tidshorisont på 18 måneder. Upadacitinib som kombinationsterapi og monoterapi sammenlignes med adalimumab og tofacitinib. Afrapporteringen er udarbejdet på baggrund af priser som er gældende fra 1. januar 2021. Det betyder, at de økonomiske konsekvenser i perioden 23. september 2020 til 31. december 2020 afviger fra dem, der præsenteres i afrapporteringen her. Se afsnit 5 Diskussion.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

For behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt er de inkrementelle omkostninger for upadacitinib som kombinationsterapi ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med adalimumab over en tidshorisont på 18 måneder. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -7.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som kombinationsterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. -0,2 mio. DKK i år 5.

For behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt er de inkrementelle omkostninger for upadacitinib som kombinationsterapi ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med adalimumab over en tidshorisont på 18 måneder. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -7.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som kombinationsterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. -0,6 mio. DKK i år 5.

For behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt er de inkrementelle omkostninger for upadacitinib som monoterapi ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med tofacitinib over en tidshorisont på 18 måneder. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 22.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som monoterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 0,2 mio. DKK i år 5.



For behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt er de inkrementelle omkostninger for upadacitinib som monoterapi ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med tofacitinib over en tidshorisont på 18 måneder. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 22.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som monoterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,5 mio. DKK i år 5.

Fagudvalget ændrede i juni 2020 tofacitinibs placering i Medicinrådets behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt, så tofacitinib ikke længere er ligestillet med de øvrige lægemidler i "anvend som 1. valg"[1]. Som konsekvens heraf har Medicinrådet udstedt en opdateret lægemiddelrekommandation, hvor etanercept er 1. valg ved monoterapi. Derfor udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse af klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor upadacitinib sammenlignes med etanercept i stedet for tofacitinib. Følsomhedsanalysen viser, at valget mellem tofacitinib og etanercept [REDACTED].

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for upadacitinib. Dette gælder både, når upadacitinib sammenlignes med adalimumab og tofacitinib.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. september 2020
------------------	--------------------

Ikrafttrædelsesdato	23. september 2020
---------------------	--------------------

Dokumentnummer	77000
----------------	-------

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

Arbejdsgruppe	Camilla Nybo Holmberg, Christian Graves Beck
---------------	--



Liste over forkortelser

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AIP	Apotekernes indkøbspris
bDMARDs	Biologisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
csDMARDs	Konventionelt syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
DKK	Danske kroner
DMARDs	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
MTX	Methotrexat
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
tsDMARDs	Targeteret syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

AbbVie (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af upadacitinib og har den 16. marts 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af upadacitinib som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Kronisk leddegigt er en systemisk og fremadskridende sygdom [2], der er karakteriseret ved inflammation i led og lednære strukturer og kan medføre leddestruktion. De vigtigste symptomer er ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne, og en betydelig del af patienterne bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre symptomer fra andet end led og er forbundet med øget dødelighed, især pga. åreforsnævring og lungeinvolvering. Der er mange forskellige årsager, som spiller sammen, hvor genetik (visse vævstyper) og miljøfaktorer (f.eks. tobaksrygning) spiller en rolle.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, hvilket er kriterier, som er defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [3]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, blodprøver (autoimmun serologi og akut fase respons) og hvor længe symptomerne har varet.

Kronisk leddegigt forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000 og højest hos kvinder [4]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [5].

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret tofacitinib og adalimumab som komparatorer til upadacitinib for populationerne specificeret i Tabel 1.



Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Behandlingsnaive patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet.	Adalimumab
Behandlingserfarne patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs.	Adalimumab
Behandlingsnaive patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som endnu ikke har modtaget bDMARDs/tsDMARDs, og hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.	Tofacitinib
Behandlingserfarne patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs, hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.	Tofacitinib

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af upadacitinib som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af upadacitinib og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Klinisk spørgsmål 3:

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

Klinisk spørgsmål 4:

Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomiske analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for upadacitinib sammenlignet med henholdsvis adalimumab og tofacitinib. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af kronisk leddegigt.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer. Ansøger anvender Medicinrådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDs til kronisk leddegigt [6] til at estimere omkostningerne forbundet med upadacitinib, adalimumab og tofacitinib.

Da både upadacitinib og adalimumab gives i kombination med csDMARD i klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2, vælger ansøger at ekskludere omkostningerne til csDMARD, da disse omkostninger vurderes at være ens for både upadacitinib og adalimumab.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har valgt en tidshorisont på 18 måneder. Dette er valgt, da 18 måneder også anvendes i Medicinrådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDs til kronisk leddegigt, hvor fagudvalget vurderer, at 18 måneder er den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % om året.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.



2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser om omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patient- og transportomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsrelaterede omkostninger, da ansøger antager, at bivirkningsprofilen er ens for alle lægemidler.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). For upadacitinib anvendes 15 mg peroralt én gang dagligt, for adalimumab anvendes 40 mg subkutan hver 14. dag og for tofacitinib anvendes 5 mg peroralt to gange dagligt.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (september 2020). Gældende fra januar 2021.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Upadacitinib	15 mg	28 stk.		Amgros
Adalimumab	40 mg	2 stk.		Amgros
Tofacitinib	5 mg	56 stk.		Amgros

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger anvender de samlede hospitalsomkostningerne opgjort i Medicinrådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDs til kronisk leddegigt for adalimumab og tofacitinib. Desuden antager ansøger, at hospitalsomkostningerne for upadacitinib er identisk med hospitalsomkostningerne for tofacitinib, da begge lægemidler er JAK-hæmmere, som administreres peroralt. Alle hospitalsomkostninger er fremskrevet til 2020-priser, se Tabel 3.



Tabel 3: Hospitalsomkostninger til administrationer (over 18 måneder), ikke-diskonteret.

Omkostninger [DKK]	
Upadacitinib	6.341
Adalimumab	6.474
Tofacitinib	6.341

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.3 Patient- og transportomkostninger

Ansøger anvender ligeledes de samlede patient- og transportomkostningerne opgjort i Medicinrådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDs til kronisk leddegigt for adalimumab og tofacitinib. Ansøger antager, at patient- og transportomkostninger for upadacitinib er identisk med omkostningerne for tofacitinib. Patient- og transportomkostninger er ligeledes fremskrevet til 2020-priser, se Tabel 4.

Tabel 4: Patient- og transportomkostninger (18 måneder), ikke-diskonteret.

	Patientomkostninger [DKK]	Transportomkostninger [DKK]	Total [DKK]
Upadacitinib	1.333	1.714	3.048
Adalimumab	2.342	1.705	4.047
Tofacitinib	1.333	1.714	3.048

Sekretariatets vurdering

Sekretariatets accepterer ansøgers tilgang.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyser er at undersøge usikkerheder i analysen. Ansøger har dog valgt ikke at udarbejde følsomhedsanalyser.



Sekretariatets vurdering

Den 22. juni 2020 offentliggjorde Medicinrådet et tillæg til behandlingsvejledningen for kronisk leddegigt, hvor placering for tofacitinib blev ændret fra "anvend som 1. valg" til "overvej" [7]. Medicinrådet har udstedt en opdateret lægemiddelrekommandation, hvor etanercept nu er 1. valg ved monoterapi. Derfor vælger sekretariatets at foretage en følsomhedsanalyse, hvor upadacitinib som monoterapi sammenlignes med etanercept.

Sekretariatets accepterer ansøgers valg, men vælger at lave en følsomhedsanalyse hvor upadacitinib sammenlignes med etanercept i stedet for tofacitinib.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 5 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 5: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	18 måneder	18 måneder
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostning Hospitalsomkostning Patient- og transportomkostning	Lægemiddelomkostning Hospitalsomkostning Patient- og transportomkostning
Dosering		
Upadacitinib	15 mg peroralt én gang dagligt	15 mg peroralt én gang dagligt
Adalimumab	40 mg subkutan hver 14. dag	40 mg subkutan hver 14. dag
Tofacitinib	5 mg peroralt to gange dagligt	5 mg peroralt to gange dagligt



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse.

For behandlingsnaive (klinisk spørgsmål 1) og behandlingserfarne (klinisk spørgsmål 2) patienter, der modtager upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. -7.000.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse af klinisk spørgsmål 1 og 2 præsenteres i Tabel 6.

Tabel 6: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 1 og 2, DKK, diskonterede tal.

	Upadacitinib	Adalimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddel- omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsom- kostninger	6.300	6.432	-132
Patientom- kostninger	3.028	4.021	-993
Totale om- kostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

For behandlingsnaive (klinisk spørgsmål 3) og behandlingserfarne (klinisk spørgsmål 4) patienter, der modtager upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 22.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse af klinisk spørgsmål 3 og 4 præsenteres i Tabel 7.



Tabel 7: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 3 og 4, DKK, diskonterede tal.

	Upadacitinib	Tofacitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	6.300	6.300	0
Patientomkostninger	3.028	3.028	0
Totale omkostninger			

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en dynamisk analyse, hvor det er muligt at sammenligne upadacitinib med en række lægemidler, inklusive etanercept. Sekretariatets følsomhedsanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse. Den anvendte dosis er 50 mg subkutan hver uge.

Ansøger anvender AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP, se Tabel 8.

Tabel 8: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juni 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Etanercept	50 mg	4 stk.		Amgros

Hospitals-, patient- og transportomkostninger for etanercept er ligeledes baseret på Medicinrådets Udvidet sammenligningsgrundlag for biologiske og targeterede syntetiske DMARDs til kronisk leddegigt. Alle omkostninger for etanercept er fremskrevet til 2020-priser, se Tabel 9.



Tabel 9: Hospitals-, patient- og transportomkostninger ved etanercept (18 måneder), ikke-diskonteret.

Etanercept	
Hospitalsomkostninger	6.474
Patientomkostninger	2.223
Transportomkostninger	1.137

For behandlingsnaive (klinisk spørgsmål 3) og behandlingserfarne (klinisk spørgsmål 4) patienter, der modtager upadacitinib som monoterapi sammenlignet med etanercept, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 6.000DKK.

Resultaterne fra sekretariatets følsomhedsanalyse præsenteres i Tabel 10.

Tabel 10: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse, klinisk spørgsmål 3 og 4, DKK, diskonterede tal.

	Upadacitinib	Etanercept	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.300	6.432	132
Patientomkostninger	3.028	3.359	331
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



4. Budgetkonsekvenser

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

- Upadacitinib bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Upadacitinib bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 250 behandlingsnaive patienter starter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs om året, mens 700 behandlingserfarne patienter vil skifte lægemiddel og derfor være kandidat til upadacitinib. Derudover antager ansøger, at 19 % af patienterne modtager monoterapi, mens 81 % af patienterne modtager kombinationsterapi.

Ansøger antager, at ved en anbefaling af upadacitinib vil upadacitinib opnå en markedsandel på 2 % i år 1 og stigende med 2 % om året indtil år 5, hvor markedsandelen vil være 10 % for alle kliniske spørgsmål. Ansøger antager derudover, at patienter, der skal påbegynde behandling med upadacitinib i det første år, vil være spredt jævnt over året, hvorfor ansøger kun tilskriver 50 % af omkostningerne til upadacitinib det første år.

Ansøgers estimater af det årlige patientantal for de fire kliniske spørgsmål er præsenteret i Tabel 11, Tabel 12, Tabel 13 og Tabel 14.

Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 1.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	4	8	12	16	20
Adalimumab	198	194	190	186	182
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Adalimumab	203	203	203	203	203



Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 2.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	11	23	34	45	57
Adalimumab	556	544	533	522	510
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Adalimumab	567	567	567	567	567

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 3.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	1	2	3	4	5
Tofacitinib	47	46	45	44	43
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Tofacitinib	48	48	48	48	48

Tabel 14: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 4.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	3	5	8	11	13
Tofacitinib	130	128	125	122	120
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Tofacitinib	133	133	133	133	133



Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at ansøgers antagelser om patientantal og markedsoptag er rimelige, da en hovedparten af markedet af styret af lægemiddelrekommandationen. Sekretariatet accepterer dog ikke ansøgers antagelse om, at antallet af patienter, som behandles med upadacitinib, vil være spredt jævnt over året, hvorfor ansøger kun tilskriver 50 % af behandlingsomkostningerne til upadacitinib det første år og dermed reelt kun inkluderer budgetkonsekvenser for 4,5 år i stedet for 5 år. Sekretariatet vælger derfor at tilskrive den fulde behandlingsomkostning til upadacitinib allerede fra det første år.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser om patientantal og markedsoptag, men ændre behandlingsomkostninger således at de fulde behandlingsomkostninger for upadacitinib bliver tilskrevet fra det første år.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse sammenlignet med ansøgers:

- Den fulde behandlingsomkostning indgår allerede fra år 1

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af upadacitinib i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med adalimumab. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,2 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af upadacitinib i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med adalimumab. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,6 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi til behandlingsnaive patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med tofacitinib. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,2 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med tofacitinib. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,5 mio. DKK i år 5.

Resultaterne er præsenteres i Tabel 15, Tabel 16, Tabel 17 og Tabel 18.



Tabel 15: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 1.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 16: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 17: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 3.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 18: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 4.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Sekretariatet vurderer på baggrund af den opdaterede lægemiddelrekommendation, hvor etanercept som monoterapi er 1. valg i stedet for tofacitinib, ligeledes, at det er nødvendigt at foretage en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 3 og 4. I følsomhedsanalysen sammenlignes upadacitinib med etanercept i stedet for tofacitinib. Sekretariatet antager, at etanercept overtager hele markedet fra tofacitinib, mens upadacitinib stadig vil opnå et stigende markedsopslag på 2 % om året indtil år 5, hvor upadacitinib vil udgøre 10 % af markedet, se Tabel 19 og Tabel 20.

Tabel 19: Sekretariatets estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 3.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	1	2	3	4	5
Etanercept	47	46	45	44	43
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Etanercept	48	48	48	48	48

Tabel 20: Sekretariatets estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 4.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	3	5	8	11	13
Etanercept	130	128	125	122	120
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Etanercept	133	133	133	133	133

Baseret på ovenstående antagelser om patientantal og markedsopslag samt omkostningerne fra følsomhedsanalysen estimerer sekretariatet, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi til behandlingsnaive patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med etanercept. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,1 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5



sammenlignet med etanercept. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,1 mio. DKK i år 5.

Resultatet er præsenteret i Tabel 21 og Tabel 22.

Tabel 21: Sekretariatets følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 3.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 22: Sekretariatets følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 4.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Diskussion

Behandling med upadacitinib er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med adalimumab og tofacitinib for både behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for upadacitinib.

Sekretariatets følsomhedsanalyser viser yderligere, at en ændring fra tofacitinib til etanercept stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED]. Analysens resultater er i stort omfang påvirket af, hvorvidt upadacitinib sammenlignes med tofacitinib eller etanercept.

Justering af priser

Den sundhedsøkonomiske analyse for upadacitinib er baseret på lægemiddelpriser efter udbud fra Amgro og som er gældende fra 1. januar 2021. De økonomiske konsekvenser vil derfor være anderledes indtil de nye priser træder i kraft. Amgro har dog lavet en praeleveringsaftale med upadacitinib således, at udbudsprisen gældende fra 1. januar 2021 allerede er gældende fra en eventuel anbefaling 23. september 2020. Tabel 23 opsummerer de inkrementelle omkostninger både før og efter 1. januar 2021.

Tabel 23: Inkrementelle omkostninger ved upadacitinib (afrundet tal)

	Adalimumab (klinisk spørgsmål 1 og 2)	Tofacitinib (klinisk spørgsmål 3 og 4)	Etanercept
Før 1. januar 2021	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efter 1. januar 2021	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Epar E. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib. 2020;(september 2018):1–18.
2. Baslund B. Leddegigt, oversigt. Sundhed.dk. 2016.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–81.
4. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. Open Rheumatol J. 2007;1:18–23.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 2017.
6. Amgros. Udvidet sammenligningsgrundlag - Biologiske og targeterede syntetiske dmards til kronisk leddegigt. 2018;(august). Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/9831/udvidet-sammenligningsgrundlag-fra-amgros-kronisk-leddegigt.pdf>
7. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutan infliximab og tofacitinib. 2020;(Juni).
8. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz. 2019;31(0). Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf
9. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk leddegigt. :0–13. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-_med_lægemeddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1 og 2 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 1 og 2, DKK, diskonterede tal.

	Upadacitinib	Adalimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.300	6.432	-132
Patientomkostninger	3.028	4.021	993
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 3 og 4 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 18 måneder. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 25.

Tabel 25: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 3 og 4, DKK, diskonterede tal.

	Upadacitinib	Tofacitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.300	6.300	0
Patientomkostninger	3.028	3.028	0
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtagen patient- og transportomkostningerne.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger, at anvendelse af upadacitinib som kombinationsterapi for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Tabel 26 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne, hvis upadacitinib som kombinationsterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær leddegigt henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet adalimumab.

Tabel 26: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af upadacitinib som kombinationsterapi for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Tabel 27 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne, hvis upadacitinib som kombinationsterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær leddegigt henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet adalimumab.

Tabel 27: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Tabel 28 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne, hvis upadacitinib som monoterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær leddegigt henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet tofacitinib.

Tabel 28: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af upadacitinib som monoterapi for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Tabel 29 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne, hvis upadacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær leddegigt henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet tofacitinib.

Tabel 29: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 4, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark
T +45 88713000
F +45 88713008
Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.09.2020
Leverandør	Abbvie
Lægemiddel	Upadacitinib (Rinvoq)
EMA-indikation	Kronisk leddegigt

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på upadacitinib i udbuddet:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Upadacitinib	15 mg	28 stk. (blister)	6.811,74		

Aftalen starter 1.1.2021 og løber indtil 31.12.2021 med mulighed for et års forlængelse.

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

Konklusion

Upadacitinib har været udbudt på lige fod med de resterende biologiske lægemidler og her har leverandøren budt ind. Det er Amgros vurdering, at udbud ved høj konkurrence skaber de bedste forudsætninger for en konkurrencedygtig pris, og vi mener derfor, at upadacitinib fremover kan bidrage til en øget konkurrence ved en anbefaling.

Relation til markedet

Upadacitinib fremgår ikke af den eksisterende behandlingsvejledning, men har budt ind på lige vilkår med lægemidlerne, der er en del af denne behandlingsvejledning i udbuddet.

Fra: [Christian Graves Beck](#)
Til: [Eskildsen, Lars](#)
Cc: [Buhl, Eliza B](#); [Nicoline Duel Gadegaard](#); [Camilla Nybo Holmberg](#); [Agla Jael Fridriksdottir](#)
Emne: SV: Medicinrådets vurdering af upadacitinib til kronisk leddegigt
Dato: 2. september 2020 15:45:18
Vedhæftede filer: [image001.jpg](#)
[image002.png](#)
[image003.jpg](#)
[image004.png](#)

Kære Lars,

Tak for jeres kommentarer vedr. den sundhedsøkonomiske afrapportering.

Det er godt set – det bliver selvfølgelig ændret i den endelige afrapportering. Se desuden mine kommentarer nedenfor.

Hilsner
Christian

Christian Graves Beck

Sundhedsøkonom
Cand.polit
CGB@medicinraadet.dk
+45 23 44 20 83

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk
www.medicinraadet.dk



[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Fra: Agla Jael Fridriksdottir <AJF@medicinraadet.dk>

Sendt: 1. september 2020 16:09

Til: Eskildsen, Lars <lars.eskildsen@abbvie.com>

Cc: Buhl, Eliza B <eliza.buhl@abbvie.com>; Nicoline Duel Gadegaard <NKD@medicinraadet.dk>; Christian Graves Beck <CGB@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Emne: SV: Medicinrådets vurdering af upadacitinib til kronisk leddegigt

Kære Lars,

Tak for jeres tilbagemelding. Vi vender tilbage vedr. jeres kommentar til den sundhedsøkonomiske afrapportering.

Hilsen,
Agla

Fra: Eskildsen, Lars <lars.eskildsen@abbvie.com>

Sendt: 1. september 2020 13:58

Til: Agla Jael Fridriksdottir <AJF@medicinraadet.dk>

Cc: Buhl, Eliza B <eliza.buhl@abbvie.com>; Nicoline Duel Gadegaard <NKD@medicinraadet.dk>; Christian Graves Beck <CGB@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Emne: RE: Medicinrådets vurdering af upadacitinib til kronisk leddegigt

Kære Agla,

Tak for det tilsendte udkast til vurdering af klinisk merværdi for upadacitinib. Abbvie har taget udkastet til efterretning og har ikke yderligere kommentarer hertil.

I forhold til den sundhedsøkonomiske afrapportering har vi et par kommentarer:

- Tabel 10 på side 16 – opgørelsen af de inkrementelle hospitalsomkostninger ser forkerte ud, de er i tabellen opgjort til 132, men jf. tabellen burde de være 9 Helt rigtig. Det er en slåfejl. Hospitalsomkostningerne for upadacitinib er opgjort til 6.400 og 6.432 for etanercept, og dermed er de inkrementelle omkostninger 132 kr.
- Punkt 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse (side 19) stemmer ikke overens med det indledende afsnit Opsummering (side 4/5). Der er listet forskellige budgetkonsekvenser opgjort i AIP i de to afsnit. Korrekt. Det er priserne opgjort i sekretariatets budgetkonsekvensanalyse s. 19 der er gældende. Omkostningerne i opsummeringen bliver opdateret i den endelige afrapportering.

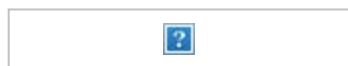
Jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke for et godt og konstruktivt samarbejde med Medicinrådet om evalueringen af upadacitinib.

Med venlig hilsen,
Lars

Hilsen/Best Regards

LARS ESKILDSEN

Market Access Lead



Emdrupvej 28 C
2100 København Ø
Denmark

MAIN +45 72 30 20 28

DIRECT +45 42 14 28 55

EMAIL lars.eskildsen@abbvie.com

www.abbvie.dk

signatur

This communication may contain information that is proprietary, confidential, or exempt from disclosure. If you are not the intended recipient, please note that any other dissemination, distribution, use or copying of this communication is strictly prohibited. Anyone who receives this message in error should notify the sender immediately by telephone or by return e-mail and delete it from his or her computer.

From: Agla Jael Fridriksdottir <AJF@medicinraadet.dk>

Sent: 26. august 2020 13:46

To: Eskildsen, Lars <lars.eskildsen@abbvie.com>

Cc: Buhl, Eliza B <eliza.buhl@abbvie.com>; Nicoline Duel Gadegaard <NKD@medicinraadet.dk>; Christian Graves Beck <CGB@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Subject: [EXTERNAL] Medicinrådets vurdering af upadacitinib til kronisk leddegigt

Kære Lars,

Den kliniske merværdi af upadacitinib blev i dag godkendt af Rådet uden ændringer fra det tidligere fremsendte udkast. Rådets konklusion er blevet tilføjet i afsnit 1 og er magen med fagudvalgets konklusion.

Jeg minder jer om, at fristen for indsendelse af jeres høringssvar er 3. sept.

Hilsen,

Agla

Agla Jael Fridriksdottir

Sundhedsvidenskabelig specialkonsulent

+45 30 34 46 39

ajf@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Medicinrådets vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 85016

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

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

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

1 Medicinrådets konklusion

Upadacitinib er blevet vurderet til fire patientpopulationer:

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

2 Begreber og forkortelser

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

3 Introduktion

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

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

3.1 Kronisk leddegigt

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

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

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

3.2 Upadacitinib

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

Upadacitinib til kronisk leddegigt har følgende EMA-indikation:

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

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

3.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

4 Metode

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

De kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab¹ i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab¹ i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

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

Klinisk spørgsmål 3: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib² som monoterapi til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Klinisk spørgsmål 4: Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib² som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

De valgte effektmål kan ses i tabel 1.

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

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

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

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

5.1.1 Litteratur

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

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

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

Studiekarakteristika

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

Population

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

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-COMPARE*

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

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

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

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

5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

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

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

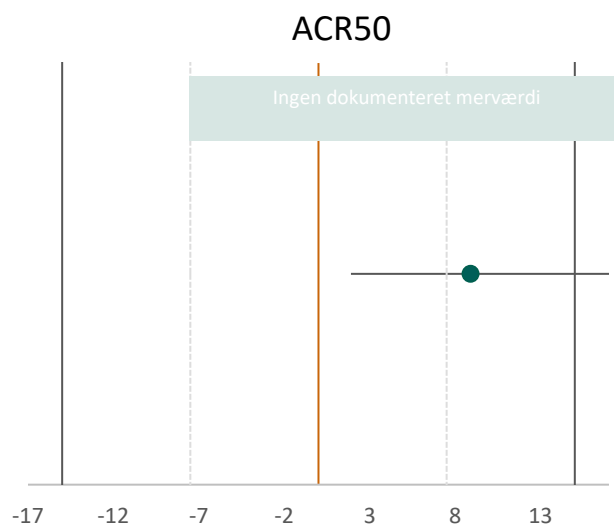
*Absolut effektforskel opgjort som rate per 100 patient-år, som ikke kan sammenlignes med MKRF pga. forskellige måleenheder. Kategorisering i henhold til Medicinrådets metoder er derfor ikke mulig.

ACR50

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



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

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

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

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

Bivirkninger

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

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

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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

Alvorlige infektioner

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

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

Gennemgang af bivirkningsprofiler

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

Upadacitinib

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

Adalimumab

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

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

Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger

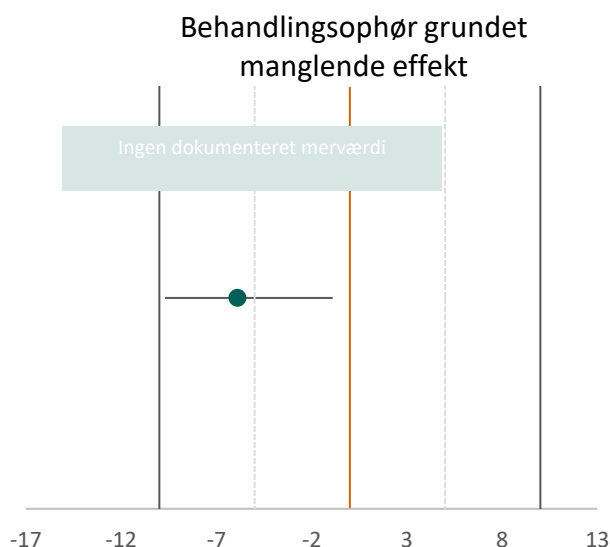
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. det sammensatte effektmål bivirkninger. Fagudvalget har lagt vægt på, at de relative effektforskelle ikke er af klinisk betydning, og at upadacitinibs og adalimumabs bivirkningsprofiler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

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



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

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

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

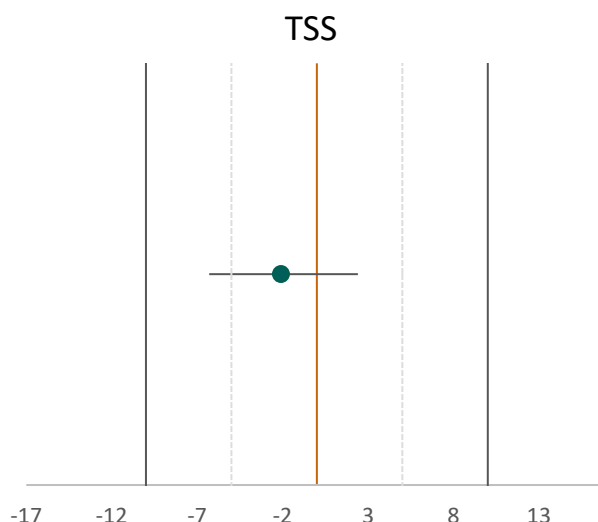
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på 5,9 %-point, hvilket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

Total Sharp Score (TSS)

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



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

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

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

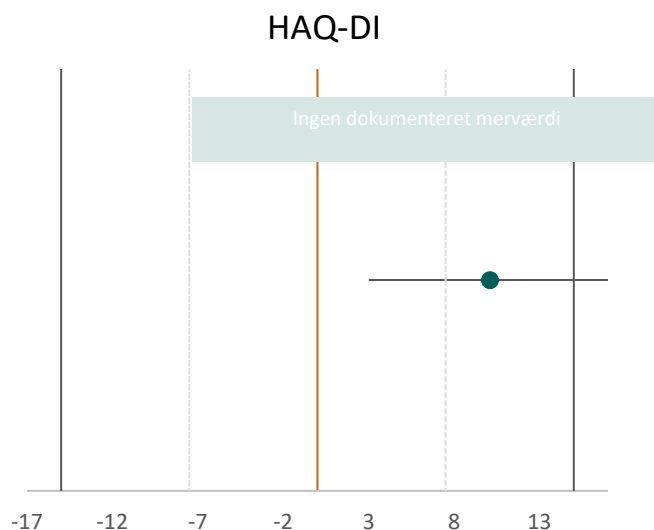
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib i kombination med MTX aggregeret har en merværdi som, **ikke kan kategoriseres** vedr. TSS sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX. Årsagen hertil er, at MKRF ikke er opnået, da den absolutte forskel er på -2,1 %-point, hvilket er lavere end den forhåndsdefinerede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

HAQ-DI

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



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

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

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

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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

5.2.1 Litteratur

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

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

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

Studiekaraktistika

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

Population

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

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i SELECT-BEYOND*

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

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

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

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

5.2.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.3 Evidensens kvalitet

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

5.2.4 Effektestimater og kategorier

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

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

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

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

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

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

ACR50

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

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

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

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

Bivirkninger

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

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

Alvorlige infektioner

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

Gennemgang af bivirkningsprofiler

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

Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger

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

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

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

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

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

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

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

Total Sharp Score (TSS)

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

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

HAQ-DI

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

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

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

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

5.3 Klinisk spørgsmål 3

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

5.3.1 Litteratur

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

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

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

Studiekarakteristika

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

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

Population

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

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

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

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

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

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

5.3.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

5.3.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.

Tabel 7. Resultater for klinisk spørgsmål 3

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

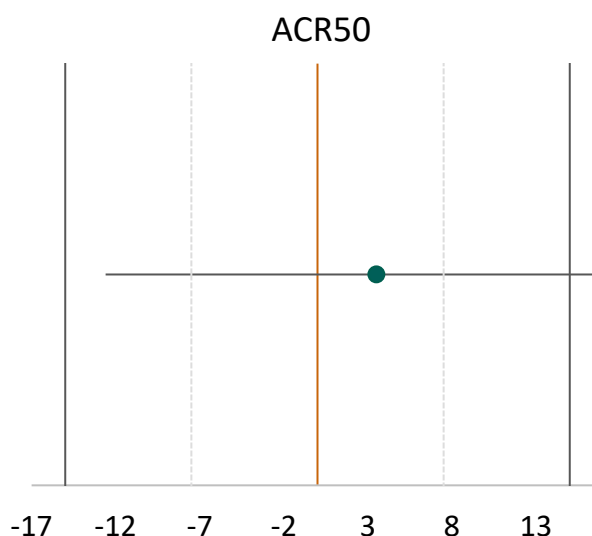
MKRF: mindste klinisk relevante forskel, CI: konfidensinterval, RR: relativ risiko, NA: ikke tilgængeligt.

*Kategorisering ikke mulig pga. manglende data.

ACR50

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5 nedenfor.



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

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

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

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

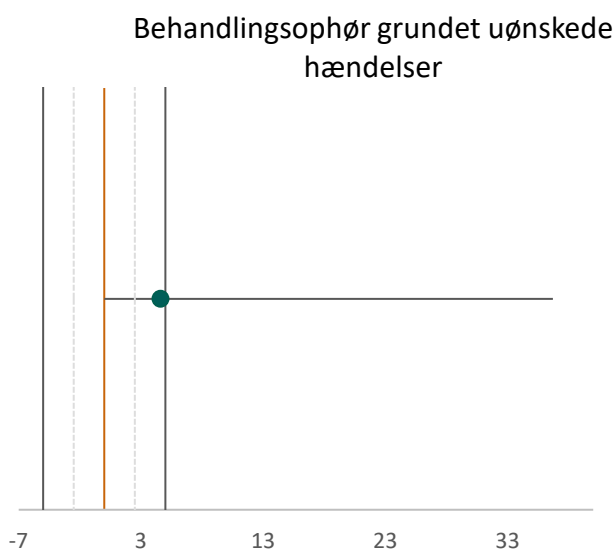
På baggrund af det foreliggende data vurderer fagudvalget, at de to lægemidler er ligeværdige, hvad angår effekt ved ACR50.

Bivirkninger

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Den absolutte forskel er afbildet i figur 6 nedenfor.



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

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

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

Alvorlige infektioner

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

Gennemgang af bivirkningsprofiler

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

Upadacitinib

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

Tofacitinib

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

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

Samlet kategorisering af effektmålet bivirkninger

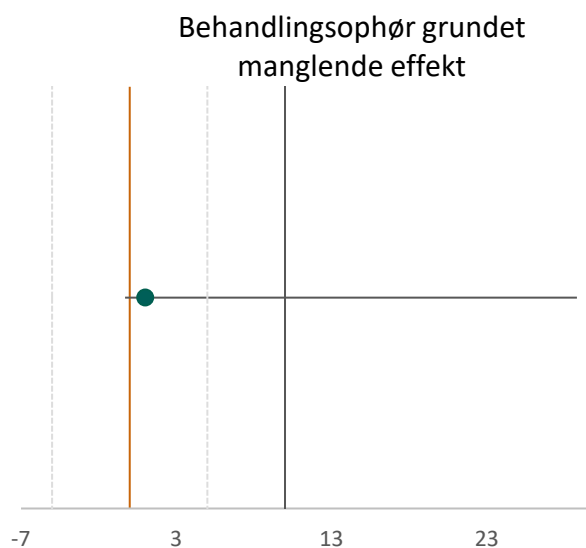
Fagudvalget vurderer, at upadacitinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. bivirkninger. Ved den samlede kategorisering af effektmålet bivirkninger har fagudvalget lagt vægt på, at merværdien på deleffektmålet "*behandlingsophør grundet uønskede hændelser*" ikke kan kategoriseres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

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

Behandlingsophør grundet manglende effekt

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 7 nedenfor.



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

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

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

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

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

Total Sharp Score (TSS)

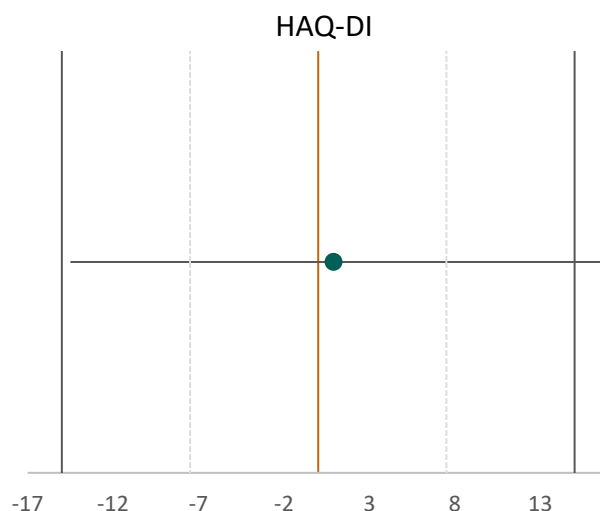
Som beskrevet i protokollen er effektmålet TSS et relevant radiologisk effektmål, som er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [19].

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

HAQ-DI

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 8 nedenfor.



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

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

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

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

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

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

5.4 Klinisk spørgsmål 4

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

5.4.1 Litteratur

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

5.4.2 Databehandling og analyse

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

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

5.4.3 Evidensens kvalitet

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

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

5.4.4 Effektestimater og kategorier

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

5.4.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

6 Andre overvejelser

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

7 Relation til behandlingsvejledning

Kombinationsbehandling

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

Monoterapi

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

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

8 Referencer

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

assessment-report_en.pdf

16. European Medicines Agency. Produktresumé Rinvoq [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_da.pdf
17. European Medicines Agency. Produktresumé Humira [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf
18. Medicinrådet. Medicinrådets metodehåndbog [internet]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/dmcnhmqv/haandbog-for-medicinraadets-proces-og-metode-vedr-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser-version-26_adlegacy.pdf
19. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404–13.
20. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–24.
21. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263.
22. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–11.
23. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
24. European Medicines Agency. Assessment Report Xeljanz. 2017.
25. European Medicines Agency. Produktresumé Xeljanz [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_da.pdf
26. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf
27. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutant infliximab og tofacitinib. 2020;(Juni). Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg_til_medicinrådets_behandlingsvejledning_for_kronisk_leddegigt_vedr-_sc_infliximab_og_tofacitinib-vers-_2-0_adlegacy.pdf

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.
 2100 København Ø
 + 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane, Risk of Bias

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

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

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

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

11.2 GRADE-profil

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

11.2.1 GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. adalimumab

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

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio

Forklaringer

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

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

11.2.2 GRADE evidensprofil, upadacitinib vs. MTX

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Forklaringer

a. Der nedgraderes et niveau pga. ét inkluderet studie.

b. Der nedgraderes et niveau, da øvre grænse for konfidensintervallet på RR overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi.

11.2.3 GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. placebo

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

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

Forklaringer

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

Application for the assessment of clinically
added value of RinvoqTM (upadacitinib) for
rheumatoid arthritis

Contents

1	Basic information	4
2	Abbreviations	5
3	Summary.....	7
4	Literature search.....	8
	Relevant studies	10
4.1	Main characteristics of included studies	10
4.1.1	SELECT-COMPARE study characteristics	12
4.1.2	SELECT-BEYOND	14
4.1.3	SELECT-MONOTHERAPY.....	16
4.1.4	ORAL-SOLO.....	17
5	Clinical questions.....	18
5.1.1	Clinical question 1.....	18
5.1.2	Presentation of relevant studies.....	18
5.1.3	Results per study	18
5.1.4	Comparative analyses.....	19
5.1.5	Narrative assessment of adverse events vs. adalimumab.....	20
5.1.6	Clinical question 2.....	22
5.1.7	Presentation of relevant studies.....	22
5.1.8	Results per study	23
5.1.9	Comparative analyses.....	24
5.1.10	Narrative assessment of adverse events vs. adalimumab.....	25
5.1.11	Clinical question 3.....	26
5.1.12	Presentation of relevant studies.....	26
5.1.13	Results per study	27
5.1.14	Comparative analyses.....	27
5.1.15	Narrative assessment of adverse events vs. tofacitinib	28
5.1.16	Clinical question 4.....	31
5.1.17	Presentation of relevant studies.....	31
5.1.18	Results per study	31
5.1.19	Comparative analyses.....	31
	References.....	32
6	Appendices.....	34
6.1	Literature search	34

6.1.1	List of excluded articles.....	35
6.1.2	PRISMA Flow Diagram.....	37
6.1.3	Included references	38
6.1.4	Main characteristics of included studies	39
6.1.5	Results per study	52
6.2	Statistical methodology	58
6.3	Forest plots from Revman 5.3	60
6.4	Results per PICO.....	63
6.5	EPAR upadacitinib.....	64

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	ELIZA BERGHOLT BUHL
Title	Medical Affairs Manager Immunology
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 4214 2705
E-mail	eliza.buhl@abbvie.com
Name	LARS ESKILDSEN
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Sundhedsøkonomi
Phone	+45 42 14 28 55
E-mail	lars.eskildsen@abbvie.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Rinvoq
Generic name	upadacitinib
Marketing authorization holder in Denmark	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
ATC code	L04AA44
Pharmacotherapeutic group	Janus kinase inhibitor (JAK)
Active substance(s)	Upadacitinib
Pharmaceutical form(s)	Prolonged-release tablet
Mechanism of action	Upadacitinib is a selective and reversible JAK inhibitor. In human cellular assays, upadacitinib preferentially inhibits signaling by JAK1 or JAK1/3 with functional selectivity over cytokine receptors that signal via pairs of JAK2
Dosage regimen	The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Monotherapy or in combination with methotrexate
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each pack contains 28, 15mg prolonged-release tablets
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

ADA: Adalimumab

ADR: Adverse Drug Reactions

AE: Adverse Event

bDMARDs: Biologic Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

BL: baseline

CDAI: Clinical Disease Activity Index

CI: Confidence Interval

CI_low: Lower confidence Interval

CI_high: Higher confidence Interval

CPK: Creatine Phosphokinase

csDMARDs: Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

DAS(28)(CRP): 28-joint disease activity Score Based on C-reactive protein

EMA: European Medicines Agency

EOW: every other week

EPAR: European public assessment report

EAER: Exposure Adjusted Event Rate

HBV: Hepatitis B virus

HSTCL: Hepatosplenic T-cell Lymphoma

LOCF: Last Observation Carried Forward

MACE: Major Adverse Cardiovascular Event

MTX: Methotrexate

NMSC: Non-Melanoma Skin Cancer

NRI: Non-responder imputation

PBO: Placebo

PY: Person years

RCT: Randomized controlled trial

SAE: Serious Adverse Event

SC: Subcutaneously

SD: Standard Deviation

SDAI: Simplified Disease Activity Index

SE: Standard Error

SmPC: Summary of product Characteristics

tsDMARDs: Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

TB: Tuberculosis

TNF: Tumor Necrosis Factor

TSS: Total Sharp Score

TOFA: tofacitinib

3 Summary

Upadacitinib was approved by the European Commission on December 16th 2019 and indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

Upadacitinib is a selective and reversible JAK inhibitor, presenting advantages in efficacy and safety compared to currently approved products, at a once daily oral dosing.

In the Medicines Council protocol of 8th January 2020 two comparators were chosen to evaluate the added value of upadacitinib against: adalimumab and tofacitinib.

The SELECT-COMPARE phase 3 study compared upadacitinib head to head to adalimumab in bDMARD therapy naïve patients. The direct comparison demonstrated:

- Significantly higher response rates on ACR50 and HAQ-DI and significantly lower discontinuation due to lack of efficacy and adverse events in 48 weeks data
- The significantly higher efficacy was associated with similar rates of serious infections in 48 weeks data

The narrative assessment of upadacitinib compared to adalimumab in therapy experienced patients based on the SELECT-BEYOND study demonstrated:

- Upadacitinib had a higher ACR50 rate, lower rate of discontinuation due to adverse events, lower rate of discontinuation due to lack of efficacy than any therapy included in the Medicines Council' background documentation to the therapy guidelines for RA
- In the SELECT-BEYOND study only one patient had a serious infection, the lowest number of serious infections found in any therapy included in the Medicines Council' background documentation to the therapy guidelines for RA

The indirect therapy comparison to tofacitinib in therapy naïve patients seeking monotherapy was based on the SELECT-MONOTHERAPY and ORAL-SOLO studies in placebo controlled 12- and 14-weeks data respectively demonstrated:

- Upadacitinib was on par with tofacitinib on all included outcomes

Narrative assessment of the safety profile for upadacitinib compared to adalimumab and tofacitinib showed similarity between the three therapy options in terms of safety.

4 Literature search

A systematic literature search was conducted according to the criteria set out by the Medicines Council protocol of 8th January 2020 to reveal data to answer the 4 clinical questions:

Q1: What is the value of upadacitinib in combination with csDMARD compared to adalimumab in combination with csDMARD for bDMARD therapy naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in csDMARD therapy with moderate to severe disease activity

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Adalimumab, subcutaneous 40 mg every other week

Outcomes: defined in table 1

Q2: What is the value of upadacitinib in combination with csDMARD compared to adalimumab in combination with csDMARD for bDMARD therapy experienced patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in csDMARD therapy with moderate to severe disease activity who have received bDMARD/tsDMARD therapy

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Adalimumab, subcutaneous 40 mg every other week

Outcomes: defined in table 1

Q3: What is the value of upadacitinib in monotherapy to tofacitinib monotherapy therapy in bDMARD naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients with moderate to severe disease activity who have not received bDMARD/tsDMARD therapy, where csDMARD therapy is not an option

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Tofacitinib, oral 5 mg twice daily

Outcomes: defined in table 1

Q4: What is the value of upadacitinib in monotherapy to tofacitinib monotherapy in bDMARD therapy experienced patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients with moderate to severe disease activity who have received bDMARD/tsDMARD therapy, where csDMARD therapy is not an option

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Tofacitinib, oral 5 mg twice daily

Outcomes: defined in table 1

Table 1: clinical outcomes specified in the Medicines Council protocol of 8th January 2020

Outcome	Importance	Group of outcomes	Unit	MCID	Adjusted MCID
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	critical	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Proportion responders	15%	7.5%
Adverse events	critical	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Proportion who discontinue study due to adverse events	5%	2.5%
	critical	Life quality and severe symptoms or adverse effects	proportion of patients having serious infections	5%	2.5%
	critical	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Assessment of adverse events	Narrative assessment	Not relevant
Discontinuation do to lack of efficacy	important	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Proportion discontinuing	10%	5%
Total Sharp Score, TSS	important	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Proportion of patients without progression	10%	5%
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	important	Life quality and severe symptoms or adverse effects	Proportion of responders	15%	7.5%

Note: MCID - Minimal clinically important difference

For all outcomes the longest feasible time horizon/follow up was of interest as defined in the protocol.

Searches were performed on January 29th 2020. Details of the searches can be found in Appendix A, including in- and exclusion criteria, search terms and strategy.

Results

A total of 437 potentially relevant references were identified through searching MEDLINE and CENTRAL (see appendix 6.1). A total of 65 reference duplicates were identified and 372 references were subsequently screened, 349 records were excluded based on titles and abstracts and 23 published full-text papers were subsequently assessed for eligibility. Of these, 16 references were excluded in full text review. In total, 7 references reporting results of 4 studies were included. The PRISMA flow diagram is shown in appendix 6.1.2.

Relevant studies

Table 2: Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Fleischmann et al. 2019a(1)	SELECT-COMPARE	NCT02629159	Start: December 1 st , 2015 Complete: October 27, 2017	1
Fleischmann et al. 2019b(2)	SELECT-COMPARE	NCT02629159	Start: December 1 st , 2015 Complete: October 27, 2017	1
Genovese et al. 2018 (3)	SELECT-BEYOND	NCT02706847	Start: March 15, 2016 Complete: April 3, 2017	2
Smolen et al. 2019(4)	SELECT-MONOTHERAPY	NCT02706951	Start: March 23, 2016 Complete: October 2, 2017	3
Fleischmann et al. 2012(5)	ORAL-SOLO	NCT00814307	Start: February 2009 Complete: June 2010	3

The systematic literature review did not return any studies for patients seeking monotherapy with previous experience on bDMARD or tsDMARDs in line with the literature reviews performed in connection to the Medicines council therapy guidelines for RA(6).

4.1 Main characteristics of included studies

The efficacy and safety of upadacitinib has been evaluated in a comprehensive phase 3 program in 4,996 subjects, consisting of 6 phase 3-studies. Four of the studies were controlled by active comparators that are used as standard therapy options in clinical practice in Denmark; adalimumab, abatacept and methotrexate.

Figure 1: Phase 3 study program for upadacitinib

						
CT.gov Identifier	NCT02706873	NCT02675426	NCT02629159	NCT02706951	NCT02706847	NCT03086343
Patient Population	MTX-naïve ¹ M13-545	csDMARD-IR ² M13-549	MTX-IR ³ M14-465	MTX-IR ⁴ M15-555	Biologic-IR ⁵ M13-542	Biologic-IR ⁶ M15-925
Type of therapy	Mono	Combo	Combo	Mono	Combo	Combo
Background		csDMARDs	MTX		csDMARDs	csDMARDs
Active Comparator	MTX		ADA	MTX		ABA
Arms	1. 7.5 mg QD (JPN/KR) 2. 15 mg QD 3. 30 mg QD 4. MTX	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD 3. Placebo	1. 15 mg QD 2. Placebo 3. ADA	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD 3. MTX	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD 3. Placebo	1. 30 mg QD 2. Abatacept
Study Duration	48 weeks	12 weeks	48 weeks	14 weeks	24 weeks	24 weeks
Primary endpoint(s)	ACR50 w12 DAS 28 CR w24	ACR20 w12 DAS 28 LDA w12	ACR20 w12 DAS 28 CR w12	ACR20 w14	ACR20 w12	Δ DAS 28 (CRP) w12
Sample Size	945	661	1,629	648	499	614
Total	N = 4996					

Note: MTX = methotrexate, ADA = adalimumab, ABA = abatacept

Based on the Medicines Council protocol of 8th January 2020, the data included for upadacitinib in the application originate from the studies; SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE and SELECT-BEYOND.

The main characteristics of included studies are summarized in tables A2, appendix 6.1.4.

4.1.1 SELECT-COMPARE study characteristics

SELECT-COMPARE

SELECT-COMPARE was a 48-week, double-blind, active comparator-controlled phase III study of 1,629 adult patients with moderate to severe RA who had an inadequate response to MTX. Patients on background MTX were randomized to receive upadacitinib 15 mg once daily (n=651), placebo (n=651), or adalimumab 40 mg EOW (n=327). The primary endpoint was ACR20 response at week 12 vs. placebo. Prespecified blinded rescue protocol occurred at weeks 14, 18, 22, or 26.

Figure 2: SELECT-COMPARE study design

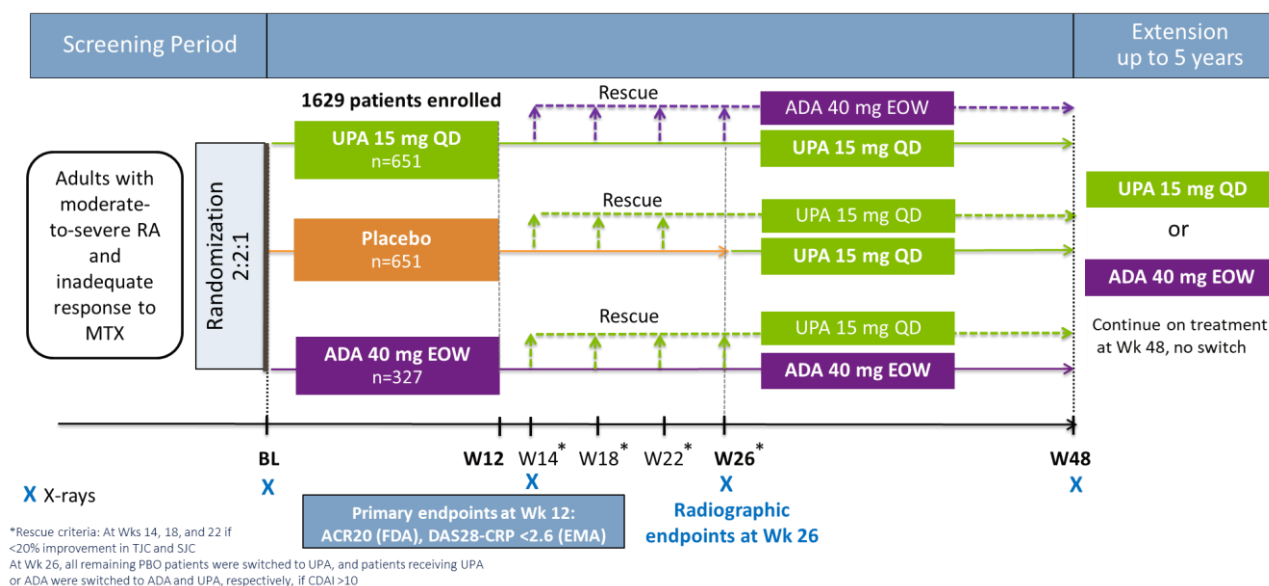
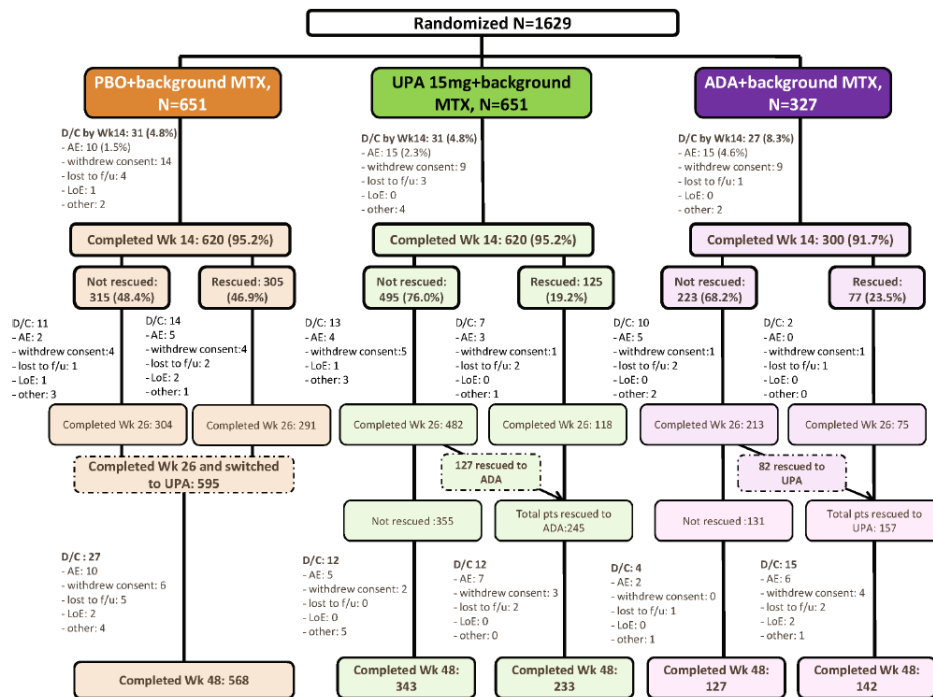


Figure 3: SELECT-COMPARE patient disposition



Note: At weeks 14, 18 and 22, patients who had <20% improvement in 66 swollen joint count or 68 tender joint count were rescued. At week 26, patients with CDAl >10 were rescued. Regardless of CDAl low disease activity achievement at week 26, all remaining PBO patients were switched to UPA. ADA, adalimumab; AE, adverse events; CDAl, Clinical Disease Activity Index; PBO, placebo; MTX, methotrexate; UPA, upadacitinib; f/u, follow-up; LoE, Loss of Efficacy.

As shown in figure 3 frequent rescue was used throughout the SELECT-COMPARE study based on response at weeks 14, 18 and 22, where patients who had <20% improvement in 66 swollen joint count or 68 tender joint count were rescued. At week 26, patients on active therapy with CDAl >10 were rescued and all remaining placebo patients switched to upadacitinib(2).

For more details on study characteristics, see appendix 6.1.4.

4.1.2 SELECT-BEYOND

SELECT-BEYOND is a double-blind, randomized controlled phase 3 trial with a 12-week placebo-controlled period followed by a double-blind extension of up to 5 years. The study enrolled patients at 153 sites in 26 countries. Patients (N = 499) were randomly assigned (2:2:1:1) in a double-blinded manner. Randomization was stratified by the number of previous bDMARDs used; stratum 1 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to one or two biologics of the same class and stratum 2 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to at least three biologics of the same class or at least two biologics with different mechanisms of action. Patients were also stratified by geographic region. Patients continued stable csDMARD therapy for the first 24 weeks of the study, restricted to oral or parenteral methotrexate (7.5–25.0 mg per week), chloroquine (≤250 mg per day), hydroxychloroquine (≤400 mg per day), sulfasalazine (≤3000 mg per day), or leflunomide (≤20 mg per day). Patients could be taking a maximum of two background csDMARD, except the combination of methotrexate and leflunomide, which was not allowed. Dose decreases of csDMARD were permitted for safety reasons only. Patients continued stable doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, or steroids (prednisone equivalent of ≤10 mg per day) throughout the first 24 weeks. All bDMARDs had to be discontinued before baseline with a predetermined appropriate washout period. Treatment compliance was calculated as the number of tablets taken divided by the number of days of exposure to the study drug(3).

Figure 4: SELECT-BEYOND study design

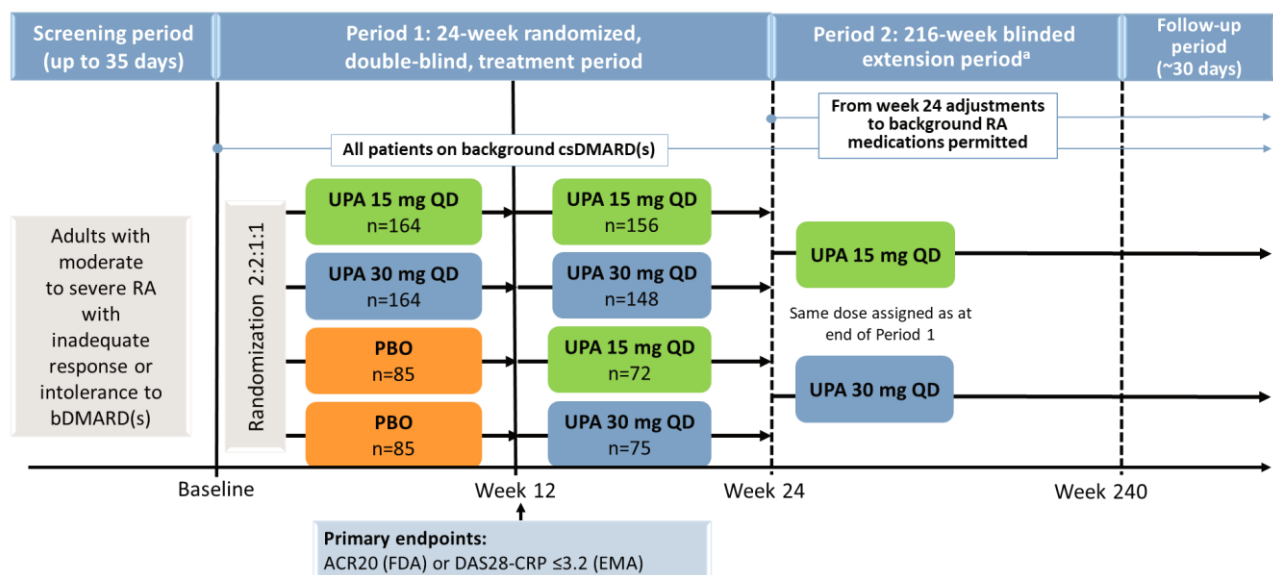
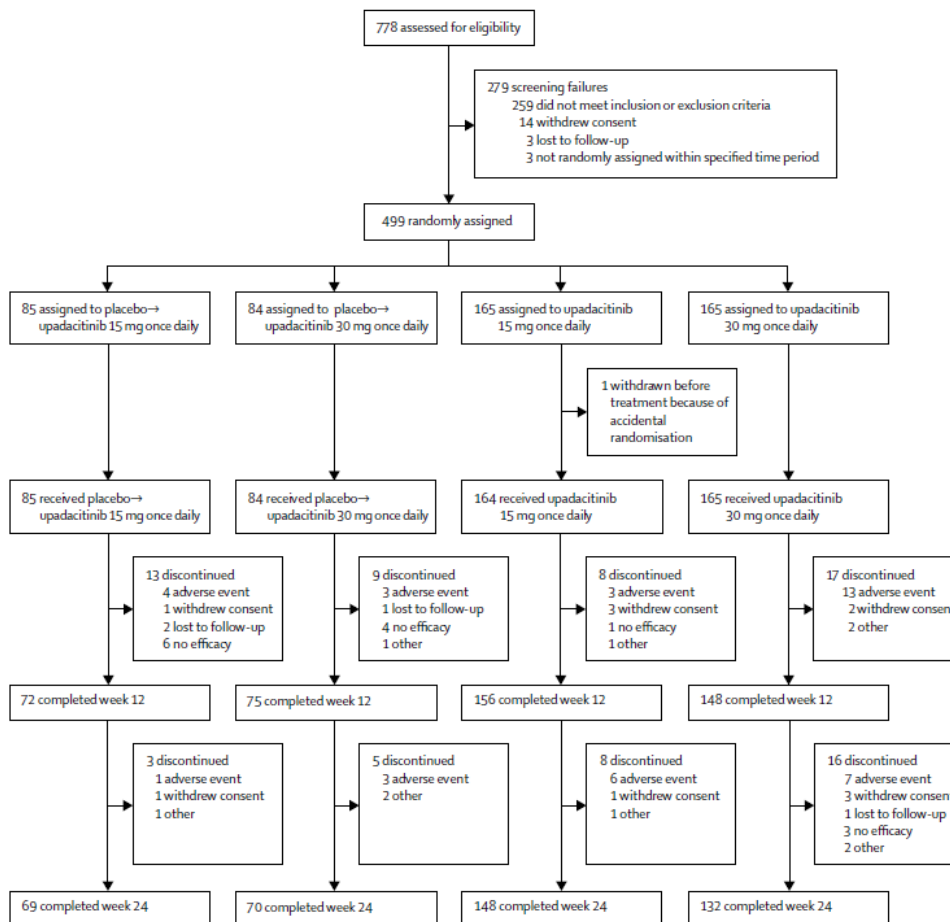


Figure 5: SELECT-BEYOND patient disposition



For more details on study characteristics, see appendix 6.1.4.

4.1.3 SELECT-MONOTHERAPY

The SELECT-MONOTHERAPY study was a multi-site, double-blind, double-dummy phase 3 study. For ethical considerations, to ensure that patients were not untreated for any length of time, a methotrexate washout period was not required before randomization. Patients (N = 648) were randomly assigned 2:2:1:1 to upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg or matched placebo. All patients who completed week 14 were eligible to remain in an ongoing blinded extension period for up to 5 years to evaluate long-term safety, tolerability, and efficacy of upadacitinib(4).

Figure 6: SELECT-MONOTHERAPY study design

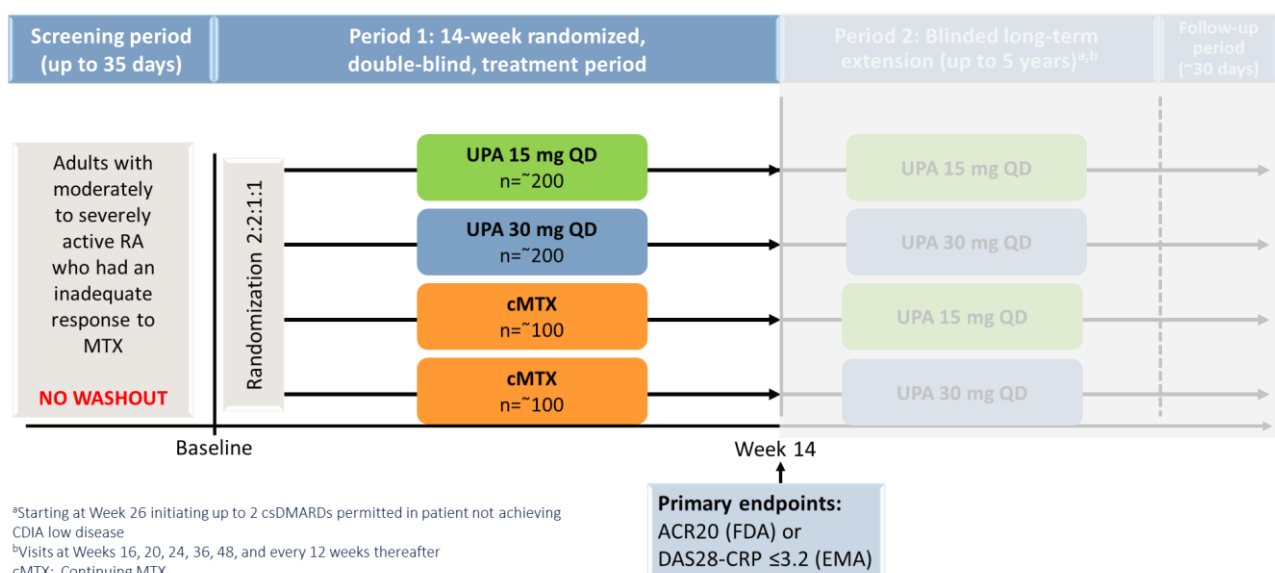
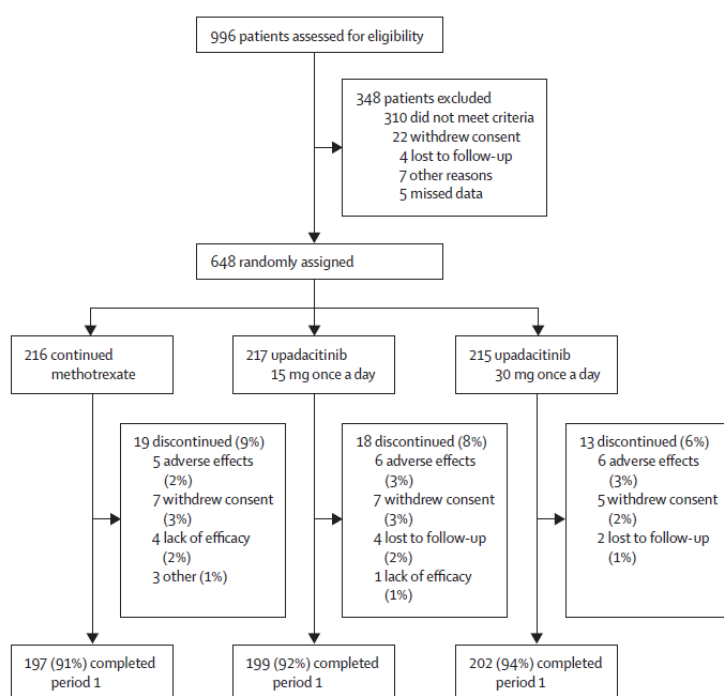


Figure 7: SELECT-MONOTHERAPY patient disposition



4.1.4 ORAL-SOLO

The ORAL-SOLO was a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial of a 6-month course of treatment, with primary efficacy end points assessed at month 3. The trial was conducted in 94 centers worldwide from February 2009 through June 2010. Patients (N = 611) were randomly assigned, in a 4:4:1:1 ratio, to one of four regimens: tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily for 6 months; tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily for 6 months; placebo for 3 months followed by 5 mg of tofacitinib twice daily for 3 months; or placebo for 3 months followed by 10 mg of tofacitinib twice daily for 3 months. Comparisons with placebo for the first 3 months were performed with combined data from the two placebo groups.

Figure 8: study design ORAL-SOLO

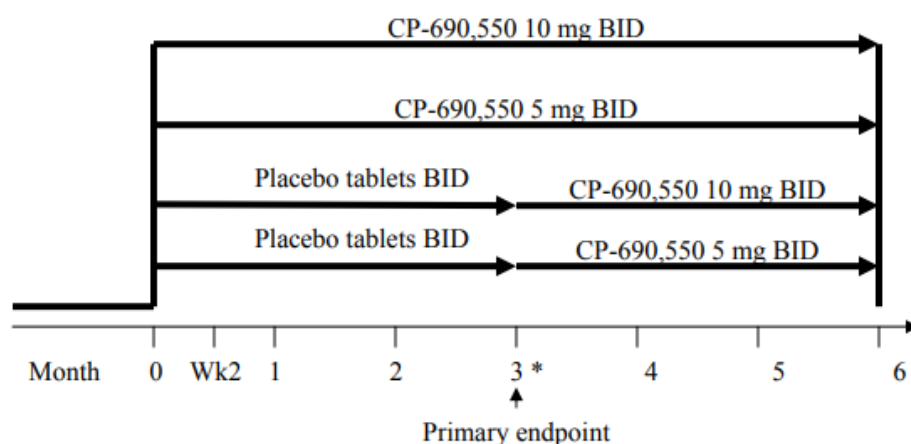
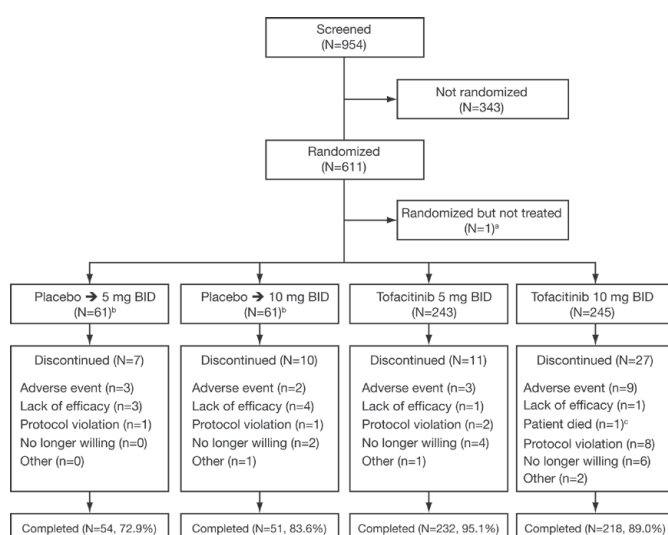


Figure 9: ORAL-SOLO patient disposition



For more details on study characteristics, see appendix 6.1.4.

5 Clinical questions

5.1.1 Clinical question 1

Following the Medicines Council protocol of 8th January 2020 the first clinical question was:

Q1: What is the value of upadacitinib in combination with csDMARD compared to adalimumab in combination with csDMARD for bDMARD therapy naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in csDMARD therapy with moderate to severe disease activity

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Adalimumab, subcutaneous 40 mg every other week

Outcomes:

- Proportion of patients having ACR50 response
- Proportion of patients who discontinue study due to adverse events
- Proportion of patients having serious infections
- Proportion of patients who discontinue study due to lack of efficacy
- Proportion of patients without progression as measured by TSS
- Proportion of patients having an improvement ≥ 0.22 in HAQ-DI

In addition, a narrative assessment of adverse events was requested in the protocol.

The protocol specified that data for the longest feasible time horizon was required.

5.1.2 Presentation of relevant studies

SELECT-COMPARE

SELECT-COMPARE was a 48-week, double-blind, active comparator-controlled phase III study of 1629 adult patients with moderate to severe RA who had an inadequate response to MTX. Patients on background MTX were randomized to receive upadacitinib 15 mg once daily (n=651), placebo (n=651), or adalimumab 40 mg EOW (n=327).

Please see 4.2.1 for further descriptions.

5.1.3 Results per study

The detailed results from the included study are summarized in Appendix 6.1.5 in tables A3. Here only the results used in the comparative analysis are presented.

Table 3: Upadacitinib and adalimumab study results by outcome, week 48

Study name	Treatment	N	ACR50		Discontinuation AE		Serious infection		Discontinuation LOE		mTSS		HAQ-DI	
			n	%	Rate per 100 PY	CI	Rate per 100 PY	CI	n	%	n	%	n	%
SELECT-COMPARE	UPA 15mg	651	319	49.00%	7.4	[6.0; 9.1]	4.1	[3.1; 5.4]	126	19.35%	560	86%	404	62%
	ADA 40mg EOW	327	131	40.06%	11.1	[8.3; 14.6]	4.3	[2.6; 6.6]	84	25.69%	288	88%	170	52%

Source: Fleischmann 2019b(2)

For the outcomes ACR50, Discontinuations due to lack of efficacy and HAQ-DI data on number of patients reaching the outcomes were available at 48 weeks follow up. Due to the frequent use of rescue medicine in the trial all safety outcomes are reported in terms of rates per 100 patient years, whereas all other outcomes are based on the 343 and 127 patients who remained on upadacitinib and adalimumab respectively throughout 48 weeks out of the intention to treat populations (651 and 327 respectively for upadacitinib and adalimumab).

5.1.4 Comparative analyses

Data from the SELECT-COMPARE study were used to perform direct comparison between upadacitinib 15mg daily and adalimumab 40mg EOW in RevMan 5.3 for ACR50, Discontinuations due to lack of efficacy, and HAQ-DI. For estimation of risk ratios for Discontinuations due to adverse events and Serious infections estimates are based on methodology used by Lannoy et al. 2008(7). Please see Appendix 6.2 for descriptions of statistical methodology.

Table 4: Direct comparison upadacitinib vs. adalimumab, 48 week data

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	UPA/ADA RR			Absolute difference (AD) assuming eventrate from ADA trials			Event rate ADA
			RR	CI_low	CI_high	AD	CI_low	CI_high	
ACR50	SELECT-COMPARE	FE	1.22	1.05	1.43	8.9%	1.9%	17.1%	40.1%
DIS_AE	SELECT-COMPARE	Lannoy	0.67	0.47	0.94	-3.70	-5.83	-0.70	11.10
DIS_LOE	SELECT-COMPARE	FE	0.75	0.59	0.96	-5.9%	-9.7%	-0.9%	23.5%
TSS	SELECT-COMPARE	FE	0.98	0.93	1.03	-2.1%	-6.3%	2.4%	88.0%
HAQ-DI (MCID >0.22)	SELECT-COMPARE	FE	1.19	1.06	1.35	10.1%	3.0%	18.0%	52.0%
SI	SELECT-COMPARE	Lannoy	0.95	0.57	1.60	-0.20	-1.85	2.57	4.30

For ACR50 the estimated absolute difference was based on the event rate for the adalimumab arm of SELECT-COMPARE(2). The lower 95% confidence interval for the absolute difference is estimated at 1.9% for ACR50. The adjusted MCID was 7.5% for this outcome.

The higher 95% confidence interval for the absolute difference for upadacitinib 15mg daily in discontinuations due to adverse events was -0.7 discontinuations per 100 patient years, or 6.3% compared to adalimumab 40mg EOW. The adjusted MCID was 2.5% for this outcome.

The higher 95% confidence interval for the absolute difference for upadacitinib 15mg daily in discontinuations due to lack of efficacy was -0.9% compared to adalimumab 40mg EOW. The adjusted MCID was 5% for this outcome.

The lower 95% confidence interval for the absolute difference for upadacitinib 15mg daily in proportion of patients having an improvement of <0.22 in HAQ-DI was 3% compared to adalimumab 40mg EOW. The adjusted MCID was 7.5% for this outcome.

The absolute difference in serious infections per 100 patient years for upadacitinib 15mg daily was not significantly different compared to adalimumab 40mg EOW

5.1.5 Narrative assessment of adverse events vs. adalimumab

According to the EPAR for upadacitinib, “the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are upper respiratory tract infections (13.5%), nausea (3.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (2.5%) and cough (2.2%). The most common serious adverse reactions were serious infections”(8).

According to the EPAR for adalimumab, “the most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and sinusitis), injection site reactions (erythema, itching, hemorrhage, pain or swelling), headache and musculoskeletal pain. Serious adverse reactions have been reported for Humira. TNF-antagonists, such as Humira affect the immune system and their use may affect the body’s defense against infection and cancer. Fatal and life-threatening infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), HBV reactivation and various malignancies (including leukemia, lymphoma and HSTCL) have also been reported with use of Humira”(9).

Table 5: Exposure adjusted event rates for upadacitinib and adalimumab in SELECT-COMPARE, events per 100 patient years

	Upadacitinib 15 mg once daily, N=1417, PY=1243.3	Adalimumab, N=579, PY=467.8
Any AE	266.4 (257.4 to 275.6)	294.8 (279.4 to 310.8)
Serious AE	12.9 (11.0 to 15.1)	15.6 (12.2 to 19.6)
AE leading to discontinuation of study drug	7.4 (6.0 to 9.1)	11.1 (8.3 to 14.6)
Infection	86.8 (81.7 to 92.1)	79.1 (71.2 to 87.6)
Serious infection	4.1 (3.1 to 5.4)	4.3 (2.6 to 6.6)
Opportunistic infection	0.7 (0.3 to 1.4)	0.6 (0.1 to 1.9)
Herpes zoster	3.1 (2.2 to 4.2)	1.3 (0.5 to 2.8)
Hepatic disorder*	17.7 (15.4 to 20.2)	13.9 (10.7 to 17.7)
Gastrointestinal perforation†	0.2 (0 to 0.7)	0
Any malignancy (excluding NMSC)	0.4 (0.1 to 0.9)	0.6 (0.1 to 1.9)
NMSC	0.2 (0 to 0.7)	0.2 (0 to 1.2)
MACE (adjudicated)‡	0.4 (0.1 to 0.9)	0.4 (0.1 to 1.5)
Venous thromboembolic events (adjudicated)‡	0.3 (0.1 to 0.8)	1.1 (0.3 to 2.5)
Deaths§	0.4 (0.1 to 0.9)	0.9 (0.2 to 2.2)

*Hepatic disorders: majority were based on asymptomatic alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase elevations.

†Gastrointestinal perforations were identified through Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query.

‡Exposure-adjusted incidence rates.

§Deaths included non-treatment emergent deaths.

AE, adverse event; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PYs, patient years; TEAE, treatment-emergent adverse events.

Source: Fleischmann 2019b(2)

In the SELECT-COMPARE exposure adjusted event rates (EAER) for adverse events were recorded(2). The EAER for any AE was significantly lower for upadacitinib compared to adalimumab. The most frequently reported EAER with upadacitinib were upper respiratory tract infection, urinary tract infection, nasopharyngitis and increased alanine aminotransferase (ALT), while the most frequently reported EAER with adalimumab were urinary tract infection and worsening of RA. EAER were similar on upadacitinib and adalimumab for serious infections as also documented above.

5.1.6 Clinical question 2

Following the Medicines Council protocol of 8th January 2020 the second clinical question was:

Q2: What is the value of upadacitinib in combination with csDMARD compared to adalimumab in combination with csDMARD for bDMARD therapy experienced patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in csDMARD therapy with moderate to severe disease activity who have received bDMARD/tsDMARD therapy

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Adalimumab, subcutaneous 40 mg every other week

Outcomes:

- Proportion of patients having ACR50 response
- Proportion of patients who discontinue study due to adverse events
- Proportion of patients having serious infections
- Proportion of patients who discontinue study due to lack of efficacy
- Proportion of patients without progression as measured by TSS
- Proportion of patients having an improvement ≥ 0.22 in HAQ-DI

In addition, a narrative assessment of adverse events was requested in the protocol.

The protocol specified that data for the longest feasible time horizon was required.

5.1.7 Presentation of relevant studies

Upadacitinib in combination with csDMARD in therapy experienced patients has been studied in the SELECT-BEYOND study.

The systematic literature review did not return any relevant studies of adalimumab in combination with csDMARD for bDMARD therapy experienced patients.

SELECT-BEYOND is a double-blind, randomized controlled phase 3 trial with a 12-week placebo-controlled period followed by a double-blind extension of up to 5 years. The study enrolled patients at 153 sites in 26 countries. Patients (N = 499) were randomly assigned (2:2:1:1) in a double-blinded manner. Randomization was stratified by the number of previous bDMARDs used; stratum 1 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to one or two biologics of the same class and stratum 2 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to at least three biologics of the same class or at least two biologics with different mechanisms of action.

Please see 4.2.2 for further descriptions.

5.1.8 Results per study

The detailed results from the included study are summarized in Appendix 6.1.5 in tables A3. Here only the results used in the narrative analysis are presented. In the SELECT-BEYOND trial the Total Sharp Score was not collected and no data for this outcome was therefore found.

Table 6: SELECT-BEYOND outcomes week 12

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	ACR50		Discontinuation AE		Serious infection		Discontinuation LOE		HAQ-DI	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SELECT-BEYOND	Upadacitinib 15mg	164	56	34.1%	4	2.4%	1	0.6%	1	0.6%	NA	NA
	Placebo	169	20	11.8%	9	5.3%	0	-	10	5.9%	NA	NA

Source: Genovese et al 2018(3)

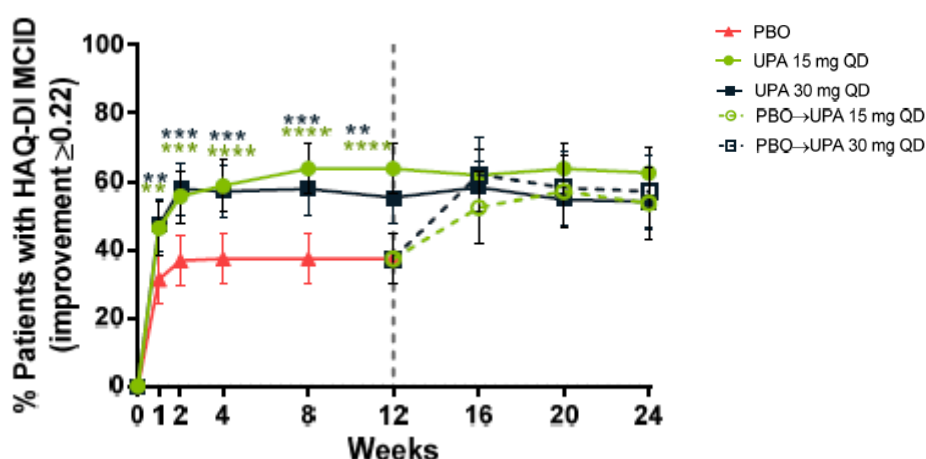
Table 7: SELECT-BEYOND outcomes week 24

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	ACR50		Discontinuation AE		Serious infection		Discontinuation LOE		HAQ-DI	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SELECT-BEYOND	Upadacitinib 15mg	164	70	42.7%	9	5.5%	2	1.2%	1	0.6%	NA	NA

Source: Genovese et al 2018(3)

HAQ-DI (MCID; improvement ≥ 0.22) was only published graphically by Genovese et al 2018(3).

Figure 10: SELECT-BEYOND HAQ-DI MCID (improvement ≥ 0.22)



Note: * $P \leq .05$, ** $P \leq .01$, *** $P \leq .001$, **** $P \leq .0001$

Source: Genovese et al 2018(3)

Over 12 weeks of active upadacitinib therapy 34.1% of patients had ACR50 response, which was further improved after 24 weeks where 42% of patients had an ACR50 response. At 12 and 24 weeks follow up 2.4%

and 5.5% respectively of upadacitinib patients had discontinued due to adverse events. Serious infections were present in 0.6% and 1.2% of upadacitinib patients at 12 and 24 weeks follow up respectively. Only one (0.6%) upadacitinib patient discontinued due to lack of efficacy throughout 24 weeks follow up. Significant difference in the proportion reaching an improvement in HAQ-DI ≥ 0.22 was already reached after the first week of active therapy with upadacitinib compared to placebo and improvement in HAQ-DI was maintained throughout the study.

5.1.9 Comparative analyses

In the background documentation for the Medicines Council therapy guidelines for RA published 13th September 2018, a systematic literature review and meta-analysis was performed. The systematic literature review did not find any studies for adalimumab in the therapy experienced population in line with the findings of the systematic literature review performed for this application. The Medicines council found data for 5 different bDMARDs; abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab. The Medicines council concluded that there was no evidence to differentiate between the 5 included bDMARDs and the rest of the bDMARDs (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, baricitinib and tofacitinib) as the meta-analysis for therapy naïve patients lead the scientific committee to conclude that there should not be differentiation between the bDMARDs(6).

Table 8: Risk Ratio estimates for upadacitinib vs. placebo (12 weeks) vs. range of Risk Ratio estimates for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab from the background documentation for the Medicines Council therapy guidelines for RA

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	UPA/Placebo RR (12 weeks)			RR range from guideline (24 weeks)
			RR	CI_low	CI_high	Range RR
ACR50	SELECT-BEYOND	FE	2.87	1.80	4.56	[2.24;7.59]
DIS_AE	SELECT-BEYOND	FE	0.23	0.08	0.66	[0.37;2.71]
DIS_LOE	SELECT-BEYOND	FE	0.10	0.01	0.79	[0.27;0.55]
HAQ-DI (MCID >0.22)	SELECT-BEYOND	FE	NA	NA	NA	NA
TSS	SELECT-BEYOND	FE	NA	NA	NA	NA
SI	SELECT-BEYOND	FE	3.07	0.13	74.88	[0.49;1.58]

Source: Background documentation for the Medicines Council therapy guidelines for RA(6)

As mentioned above the placebo-controlled phase of the SELECT-BEYOND study ended after 12 weeks where patients were switched to upadacitinib. This should be considered when comparing data in Table 6 where the range of RR estimates for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab is valid for 24 weeks follow up.

The estimate for upadacitinib vs. placebo for ACR is impacted by the fact that follow up was only 12 weeks upadacitinib vs. 24 weeks for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab. The ACR50 response rate for upadacitinib was 42.7% after 24 weeks follow up (Table 6). This response rate is higher than the ACR50 response rates for the included studies in the background documentation for the Medicines Council therapy guidelines for RA, where sarilumab had the highest (40.7%).

For discontinuation due to adverse events the estimated RR for upadacitinib vs placebo is lower than any included in the range of RR estimates for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab. This is impacted by the differences in follow up. It is noted that 5 additional patients discontinued due to adverse events from week 12 to week 24 (Table 6).

For discontinuation due to lack of efficacy the estimated RR for upadacitinib vs placebo is lower than any included in the range of RR estimates for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab. This is impacted by the differences in follow up, however it is noted that the rate of discontinuation due to lack of efficacy for upadacitinib up to 24 weeks follow up remained the same with 0 events recorded between week 12 and week 24. The rate of discontinuation due to lack of efficacy is thus considerably lower than for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab.

The estimated RR for serious infections for upadacitinib vs. placebo is based on 1 event in the upadacitinib arm and 0 events in the placebo arm. None of the studies for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab and sarilumab had 0 events in the placebo arm and only one study (sarilumab) found only 1 event in the intervention arm.

Sub-population in the SELECT-COMPARE study

Results for the sub-population receiving rescue medicine in the SELECT-COMPARE study are interesting as patients being rescued to adalimumab or upadacitinib had therapy experience with the interventional or comparator drug with inadequate response before being rescued.

Table 1 Clinical and functional responses in patients who switched treatments, 3 and 6 months postswitch (as observed)				
n/N (%)	UPA 15 mg once daily to ADA (N=251)		ADA to UPA 15 mg once daily (N=159)	
	3 months postswitch	6 months postswitch	3 months postswitch	6 months postswitch
DAS28(CRP) ≤ 3.2	71/233 (30.5)	91/230 (39.6)	77/150 (51.3)	82/147 (55.8)
DAS28(CRP) < 2.6	34/233 (14.6)	49/230 (21.3)	45/150 (30.0)	51/147 (34.7)
CDAI ≤ 10	74/242 (30.6)	95/234 (40.6)	58/148 (39.2)	77/146 (52.7)
CDAI ≤ 2.8	8/242 (3.3)	12/234 (5.1)	13/148 (8.8)	22/146 (15.1)
SDAI ≤ 11	69/231 (29.9)	96/229 (41.9)	64/144 (44.4)	77/145 (53.1)
SDAI ≤ 3.3	9/231 (3.9)	11/229 (4.8)	12/144 (8.3)	26/145 (17.9)
Mean change from baseline (95% CI)*				
HAQ-DI	-0.56 (-0.64 to -0.48)	-0.58 (-0.66 to -0.49)	-0.69 (-0.79 to -0.60)	-0.73 (-0.83 to -0.63)
DAS28(CRP)	-2.13 (-2.3 to -1.96)	-2.40 (-2.58 to -2.22)	-2.74 (-2.96 to -2.52)	-2.88 (-3.11 to -2.65)
CDAI	-24.94 (-26.86 to -23.01)	-27.28 (-29.35 to -25.21)	-27.01 (-29.63 to -24.56)	-29.47 (-32.23 to -26.71)
SDAI	-25.80 (-27.84 to -23.76)	-28.30 (-30.45 to -26.15)	-28.57 (-31.31 to -25.84)	-31.02 (-33.86 to -28.19)

*Mean change from baseline at randomisation.

ADA, adalimumab; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28(CRP), 28-joint disease activity score based on C-reactive protein; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; SDAI, Simplified Disease Activity Index; UPA, upadacitinib.

After rescue, response was rapid and continued to improve until end of follow up. Consistently higher response rates were recorded for patients switched to upadacitinib from adalimumab vs. those switched to adalimumab from upadacitinib(2).

5.1.10 Narrative assessment of adverse events vs. adalimumab

Please see narrative assessment of adverse events vs. adalimumab in 5.1.5.

5.1.11 Clinical question 3

Following the Medicines Council protocol of 8th January 2020 the third clinical question was:

Q3: What is the value of upadacitinib in monotherapy to tofacitinib monotherapy in bDMARD therapy naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in with moderate to severe disease activity who have not received bDMARD/tsDMARD therapy, where csDMARD therapy is not an option

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Tofacitinib, oral 5 mg twice daily

Outcomes:

- Proportion of patients having ACR50 response
- Proportion of patients who discontinue study due to adverse events
- Proportion of patients having serious infections
- Proportion of patients who discontinue study due to lack of efficacy
- Proportion of patients without progression as measured by TSS
- Proportion of patients having an improvement ≥ 0.22 in HAQ-DI

In addition, a narrative assessment of adverse events was requested in the protocol.

The protocol specified that data for the longest feasible time horizon was required.

5.1.12 Presentation of relevant studies

Upadacitinib in monotherapy has been studied in the SELECT-MONOTHERAPY study(4). Tofacitinib in monotherapy has been studied in the ORAL-SOLO study(5).

The SELECT-MONOTHERAPY study was a multi-site, double-blind, double-dummy phase 3 study. For ethical considerations, to ensure that patients were not untreated for any length of time, a methotrexate washout period was not required before randomization.

Please see 4.2.3 for further descriptions.

The ORAL-SOLO was a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial of a 6-month course of treatment, with primary efficacy end points assessed at month 3. The trial was conducted in 94 centers worldwide from February 2009 through June 2010. Patients (N = 611) were randomly assigned, in a 4:4:1:1 ratio, to one of four regimens: tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily for 6 months; tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily for 6 months; placebo for 3 months followed by 5 mg of tofacitinib twice daily for 3 months; or placebo for 3 months followed by 10 mg of tofacitinib twice daily for 3 months. Comparisons with placebo for the first 3 months were performed with combined data from the two placebo groups.

Please see 4.2.4 for further descriptions.

5.1.13 Results per study

The detailed results from the included study is summarized in Appendix 6.1.5 in tables A3. Here only the results used in the comparative analysis are presented. In the SELECT-MONOTHERAPY trial the Total Sharp Score was not collected and no data for this outcome was therefore found.

Table 9: Results from the SELECT-MONOTHERAPY study, 14 weeks

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	ACR50		Discontinuation AE		Serious infection		Discontinuation LOE		HAQ-DI	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)	Upadacitinib 15mg	217	91	41.94%	8	3.69%	1	0.46%	1	0.46%	140	64.52%
	Placebo	216	33	14.81%	6	2.78%	1	0.46%	4	1.85%	98	45.37%

Source: Smolen et al. 2019(4)

Over 14 weeks of active upadacitinib therapy 42% of patients had an ACR50 response, 3.7% discontinued due to adverse events, 0.5% had serious infections, 0.5% discontinued due to lack of efficacy and 64.5% had more than 0.22 improvement in HAQ-DI.

Table 10: Results from the ORAL-SOLO study, 12 weeks

Study name (Author year) (ref)	Treatment	N	ACR50		Discontinuation AE		Serious infection		Discontinuation LOE		HAQ-DI	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ORAL-SOLO (Fleischmann 2012)	Tofacitinib 5mg	243	76	31.28%	2	0.82%	0	0.00%	1	0.41%	148	60.91%
	Placebo	122	15	12.30%	5	4.10%	0	0.00%	7	5.74%	53	43.44%

Source: Fleischmann et al. 2012(5)

Over 12 weeks of active tofacitinib therapy 31.3% of patients had an ACR50 response, 0.8% discontinued due to adverse events, 0% had serious infections, 0.5% discontinued due to lack of efficacy and 61% had more than 0.22 improvement in HAQ-DI.

5.1.14 Comparative analyses

Table 11: Indirect comparison upadacitinib vs. tofacitinib, 12-14 week data

Outcome	UPA/Placebo RR			TOFA/placebo RR			UPA/TOFA RR			Absolute difference (AD) assuming event rate from TOFA trials			Event rate TOFA
	RR	CI_L	CI_H	RR	CI_L	CI_H	RR	CI_L	CI_H	AD	CI_L	CI_H	
ACR50	2.83	1.98	4.04	2.54	1.53	4.23	1.11	0.60	2.07	3.5%	-12.6%	33.5%	31.3%
DIS_AE	1.33	0.47	3.76	0.20	0.04	1.02	6.61	0.96	45.55	4.6%	0.0%	36.7%	0.8%
DIS_LOE	0.25	0.03	2.21	0.07	0.01	0.58	3.47	0.17	70.97	1.0%	-0.3%	28.8%	0.4%
HAQ-DI (imp. ≥0.22)	1.42	1.19	1.70	1.40	1.12	1.76	1.01	0.76	1.35	0.9%	-14.5%	21.4%	60.9%
SI	1.00	0.06	15.81		-	-	Na	Na	Na	Na	Na	Na	0.0%

In terms of relative differences as measured by the estimated risk ratio for upadacitinib vs. tofacitinib none were significant as the confidence limits included 1. Numerically better relative risk for upadacitinib vs. tofacitinib was found for ACR50, whereas numerically worse relative risk was found for the remaining included outcomes.

Because of the estimated relative risks insignificance, the estimated absolute differences were insignificant as confidence limits included 0%. It is noted that as 0 patients had serious infection in both the tofacitinib and placebo arm of the ORAL-SOLO study an RR estimate cannot be made.

5.1.15 Narrative assessment of adverse events vs. tofacitinib

According to the EPAR for upadacitinib, “the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are upper respiratory tract infections (13.5%), nausea (3.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (2.5%) and cough (2.2%). The most common serious adverse reactions were serious infections” (8).

According to the EPAR for tofacitinib in rheumatoid arthritis, “The most commonly reported adverse reactions during the first 3 months in controlled clinical trials were headache, upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, diarrhea, nausea and hypertension. The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions during first 3 months of the double-blind, placebo or MTX controlled studies was 3.8% for patients taking tofacitinib. The most common infections resulting in discontinuation of therapy were herpes zoster and pneumonia” (10).

Table 12: Very common, Common and Uncommon adverse reactions for upadacitinib and tofacitinib based on product information

System Organ Class	Very common (≥ 1/10)		Common, ≥1/100 to <1/10		Uncommon, ≥1/1,000 to, <1/100	
	Upadacitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Tofacitinib
Infections and infestations	Upper respiratory tract infections (URTI)*			Pneumonia, Influenza, Herpes, zoster, Urinary, tract, infection, Sinusitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis	Pneumonia, Herpes zoster, Herpes simplex**, Oral candidiasis	Tuberculosis, Diverticulitis, Pyelonephritis, Cellulitis, Herpes, simplex, Gastroenteritis, viral, Viral, infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)						Non-melanoma skin cancers
Blood and lymphatic system disorders			Neutropaenia	Anaemia		Leukopenia, Lymphopenia, Neutropenia
Immune system disorders						
Metabolism and nutrition disorders			Hypercholesterolaemia		Hypertriglyceridaemia	Dyslipidaemia, Hyperlipidaemia, Dehydration
Psychiatric disorders						Insomnia

System Organ Class	Very common (≥ 1/10)		Common, ≥1/100 to <1/10		Uncommon, ≥1/1,000 to, <1/100	
	Upadacitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Tofacitinib
Nervous system disorders				Headache		Paraesthesia
Vascular disorders				Hypertension		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Cough	Cough		Dyspnoea, Sinus congestion
Gastrointestinal disorders			Nausea	Abdominal, pain, Vomiting, Diarrhoea, Nausea, Gastritis, Dyspepsia		
Hepatobiliary disorders						Hepatic steatosis, Hepatic enzyme increased, Transaminases increased, Liver function test abnormal, Gamma glutamyl-transferase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders				Rash		Erythema, Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders				Arthralgia		Musculoskeletal pain, Joint swelling, Tendonitis
General disorders and administration site conditions			Pyrexia	Pyrexia, Oedema, peripheral, Fatigue		
Investigations			Blood CPK increased, ALT increased, AST increased, Weight increased	Blood creatine phosphokinase increased		Blood creatinine increased, Blood cholesterol, increased, Low density lipoprotein increased, Weight increased
Injury, poisoning and procedural complications						Ligament sprain, Muscle strain

Source: Rinvoq EPAR(8), Xeljans EPAR(10)

Tabulation of adverse reactions for upadacitinib and tofacitinib shows that more adverse reactions has been reported for tofacitinib for Infections and infestations, Gastrointestinal disorders and General disorders and administration site conditions compared to upadacitinib. This is probably explained by the fact that tofacitinib has been on the market longer and therefore more patients have been exposed to tofacitinib than

upadacitinib. For both upadacitinib and tofacitinib the safety profile seems in line with other DMARDs used in therapy for rheumatoid arthritis.

5.1.16 Clinical question 4

Following the Medicines Council protocol of 8th January 2020 the third clinical question was:

Q4: What is the value of upadacitinib in mono-therapy to tofacitinib mono-therapy therapy experienced patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?

Population: Patients in with moderate to severe disease activity who have received bDMARD/tsDMARD therapy, where csDMARD therapy is not an option

Intervention: Upadacitinib, oral 15 mg once daily

Comparator: Tofacitinib, oral 5 mg twice daily

Outcomes:

- Proportion of patients having ACR50 response
- Proportion of patients who discontinue study due to adverse events
- Proportion of patients having serious infections
- Proportion of patients who discontinue study due to lack of efficacy
- Proportion of patients without progression as measured by TSS
- Proportion of patients having an improvement ≥ 0.22 in HAQ-DI

In addition, a narrative assessment of adverse events was requested in the protocol.

The protocol specified that data for the longest feasible time horizon was required.

5.1.17 Presentation of relevant studies

The systematic literature review did not return any studies for patients in monotherapy with bDMARDs/tsDMARDs therapy experience for upadacitinib or tofacitinib.

5.1.18 Results per study

NA

5.1.19 Comparative analyses

The background documentation for the Medicines Council therapy guidelines for RA published 13th September 2018, did not reveal any data for this clinical question. The scientific committee conducting the analyses for the therapy guidelines answered this question by extrapolating the results for therapy naïve patients in monotherapy to adopt the same conclusions as for the therapy naïve patient population(6).

References

1. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019.
2. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019.
3. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2018;391(10139):2513-24.
4. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2019;393(10188):2303-11.
5. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(6):495-507.
6. Medicinrådet. Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt - valg af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler. <https://medicinraadet.dk/media/9830/medicinraadets-gennemgang-af-terapiområdet-kronisk-leddegigt-vers-10.pdf2018>.
7. Lannoy LH, Cortez-Escalante JJ, Evangelista Mdo S, Romero GA. Tuberculosis incidence and risk factors among patients living with HIV/AIDS in public health service institutions in Brasilia, Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):549-55.
8. EMA. Rinvoq, INN-Upadacitinib. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf2019.
9. EMA. Humira, INN-adalimumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf2019.
10. EMA. Xeljanz, INN-tofacitinib citrate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf2019.
11. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10093):457-68.
12. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein GV, DeMasi R, Gruben D, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD open*. 2019;5(2):e001040.
13. Genovese MC FR, Combe B, Hall S, Zhang Y, Zhou Y, Mohamed MEF, Meerwein S, Pangan AL Upadacitinib (ABT-494) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Biological Dmards: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of a Selective JAK-1 Inhibitor [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69 (suppl 10) <https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-abt-494-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-and-inadequate-response-or-intolerance-to-biological-dmards-a-phase-3-randomized-placebo-controlled-double-blind-study-of-a-select/>. Accessed February 3, 2020.

14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.

6 Appendices

6.1 Literature search

Table A1: Inclusion and exclusion criteria

Inklusions- og eksklusionskriterier

De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum et relevant effektmål. Studier, som er fase I- og IIa-studier, ekskluderes.

Note: From the Medicines council protocol regarding in- and exclusion

Search strategy: MEDLINE (Pubmed) and CENTRAL (Cochrane Library) Date: January 29th, 2019

MEDLINE (via PubMed)

ID	Search	Hits
#1	Arthritis, Rheumatoid[MeSH Major Topic]	90653
#2	(rheumatoid arthriti*[Title] OR reumatoid arthriti*[Title] OR RA[Title])	63333
#3	#1 OR #2	100807
#4	upadacitinib[nm]	16
#5	(upadacitinib[Title/Abstract] OR Rinvoq*[Title/Abstract] OR ABT-494[Title/Abstract])	73
#6	Adalimumab[MeSH Major Topic]	1231
#7	(adalimumab[Title/Abstract] OR Humira*[Title/Abstract] OR "ABP 501"[Title/Abstract])	6636
#8	tofacitinib[nm]	671
#9	(tofacitinib[Title/Abstract] OR Xeljanz*[Title/Abstract] OR CP-690-550[Title/Abstract] OR CP-690550[Title/Abstract] OR CP690,550[Title/Abstract] OR CP690550[Title/Abstract])	1178
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7966
#11	((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo [tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])))	1206514
#12	#3 AND #10 AND #11	526
#13	(Case Reports[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Guideline[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] OR Meta-Analysis[Publication Type])	6205684
#14	(case report[Title] OR review[Title] OR meta-analysis[Title] OR animal[Title])	762248
#15	#12 NOT (#13 OR #14)	307

CENTRAL (via Cochrane Library)

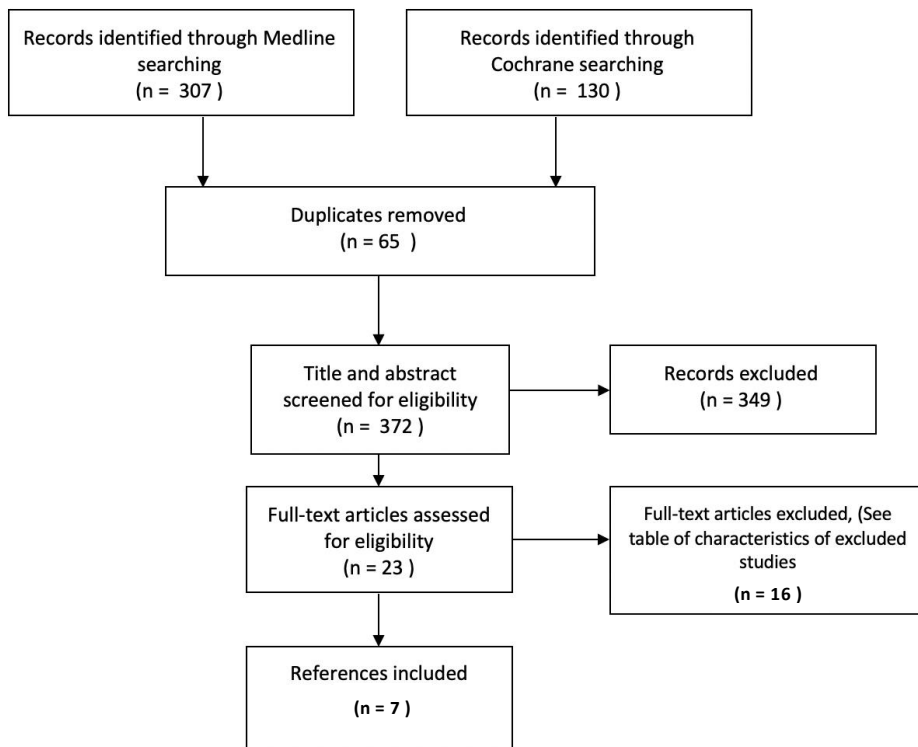
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only	5315
#2	((rheumatoid OR reumatoid) NEXT Arthritis):ti OR RA:ti	11221
#3	#1 OR #2	12287
#4	(upadacitinib OR Rinvoq* OR ABT494 OR "ABT 4949"):ti,ab,kw	169
#5	(adalimumab OR Humira*):ti,ab,kw	2994
#6	(tofacitinib OR tasocitinib or Xeljanz* OR Jaquinus* OR "CP 690 550" OR "CP 690550" OR "CP690,550" OR CP690550):ti,ab,kw	660
#7	#4 OR #5 OR #6	3688
#8	#3 AND #7	1276
#9	("conference abstract" OR review OR meta-analysis):pt	184934
#10	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	277326
#11	NCT*:au	147666
#12	#9 OR #10 OR #11	462375
#13	#8 NOT #12	476
#14	Embase:an NOT Pubmed:an	373278
#15	#13 AND #14	130

6.1.1 List of excluded articles

Title	Publication	Reason for exclusion
Safety and efficacy after 24 week (Wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) in combination with methotrexate (MTX) in patients (PTS) with active rheumatoid arthritis (RA)	Arthritis and rheumatism, 2009, Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 09 Atlanta, GA United States.	Wrong intervention. Combination therapy of Tofacitinib and MTX. Conference paper
Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial	Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al Lancet. 2013 Feb 9;381(9865):451-60.	Wrong intervention. Combination therapy of Tofacitinib and MTX
Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F et al Lancet. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512.	Wrong intervention and population. Not bio-IR and combination therapy of Upadacitinib and MTX. Already analyzed in another study??
Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group	Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S et al Clin Rheumatol. 2017 Jan;36(1):15-24.	Wrong intervention. Combination therapy of Tofacitinib and MTX
Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs	Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC et al. Arthritis Rheum. 2012 Mar;64(3):617-29.	Wrong population. Not Bio-IR. Comparison of tofacitinib and Upadacitinib in MTX-IR patients is done through phase III studies.
Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT	Strand V, Pope J, Tundia N et al. Arthritis Res Ther. 2019 Dec 9;21(1):272	Wrong population. Upadacitinib in combination with MTX for MTX-IR already presented in included study

The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo	Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC et al. Arthritis Rheum. 2009 Jul;60(7):1895-905.	No results on the Bio-IR subgroup
Relationship between clinical and patient-reported outcomes in a phase 3 trial of tofacitinib or MTX in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis	Fleischmann R, Strand V, Wilkinson B, et al. RMD Open. 2016 Apr 26;2(1):e000232	Wrong outcomes. Outcomes stated with longer follow-up in an included study.
Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial	Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. RMD Open. 2016 Sep 28;2(2):e000308	Wrong population. Patients are MTX-naïve.
Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses	Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Rheumatol Ther. 2018 Dec;5(2):341-353	Wrong Intervention. Tofacitinib in combination with MTX.
A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy	Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. Arthritis Rheumatol. 2016 Dec;68(12):2867-2877	Wrong comparator
Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC et al. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):413-6	Short follow-up. Outcomes are investigated with longer follow-up in an included study.
Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate	Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Arthritis Rheumatol. 2016 Dec;68(12):2857-2866	Short follow-up. Outcomes are investigated with longer follow-up in an included study.
Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis	Lee EB, Fleischmann R, Hall S et al. N Engl J Med. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.	Wrong population. Patients are MTX-Naïve.
Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled	Fleischmann R et al. Lancet (London, England). 2017;390(10093):457-68(11)	No common arm (Placebo) to use in comparison
Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial	Strand V et al. RMD Open, Oct 2019(12)	No common arm (Placebo) to use in comparison

6.1.2 PRISMA Flow Diagram



6.1.3 Included references

Reference	Relevant for clinical question, compareson and outcome
Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. <i>Arthritis & rheumatology</i> (Hoboken, NJ). 2019.	Q1, direct comparison, all outcomes
Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2019.	Q1, direct comparison, all outcomes
Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> (London, England). 2018;391(10139):2513-24	Q2, narrative analysis, all outcomes
Vibeke Strand, Michael Schiff, Namita Tundia, Alan Friedman, Sebastian Meerwein, Aileen Pangan, Arijit Ganguli, Mahesh Fuldeore, Yan Song & Janet Pope, Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs, <i>BMC Arthritis research & therapy</i> 2019.	Q2, narrative analysis, Patient reported outcomes.
Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. <i>Lancet</i> (London, England). 2019;393(10188):2303-11.	Q3, indirect comparison, all outcomes
Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2012;367(6):495-507.	Q3, indirect comparison, all outcomes
Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs Strand V, Kremer J, Wallenstein G et al. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2015 Nov 4;17:307	Q3, indirect comparison, HAQ-DI

6.1.4 Main characteristics of included studies

Table 2A SELECT-COMPARE

Trial name	SELECT-COMPARE
NCT number	NCT02629159
Objective	The current study was designed to compare clinical and functional outcomes and inhibition of radiographic disease progression between patients receiving upadacitinib (15 mg) and those receiving placebo, and also designed and powered to test the noninferiority and superiority of upadacitinib compared to adalimumab as measured by clinical and functional outcomes.
Publications – title, author, journal, year	Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial, Roy Fleischmann MD Aileen L. Pangan MD In-Ho Song MD Eduardo Mysler MD Louis Bessette MD Charles Peterfy MD Patrick Durez MD Andrew J. Ostor MD Yihan Li PhD Yijie Zhou PhD Ahmed A. Othman PhD Mark C. Genovese MD, Arthritis & Rheumatology, 2019. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Roy M Fleischmann, Mark C Genovese, Jeffrey V Enejosa, Eduardo Mysler, Louis Bessette, Charles Peterfy, Patrick Durez, Andrew Ostor, Yihan Li, In-Ho Song. Annals of Rheumatic Diseases. 2019.
Study type and design	Select-Compare is a randomised double-blind study conducted in 286 sites in 41 countries. Patients were blindly randomised 2:2:1. Blinded rescue treatment, without washout but with background MTX, from placebo and adalimumab to upadacitinib, and upadacitinib to adalimumab occurred at weeks 14, 18 or 22 for patients with <20% improvement from baseline in tender or swollen joints. At week 26, all remaining placebo patients and those not meeting LDA by Clinical Disease Activity Index (CDAI ≤10) receiving adalimumab were rescued to upadacitinib, while those receiving upadacitinib were rescued to adalimumab. Randomization was stratified by prior exposure to a bDMARD and geographic region. Investigators and patients remained blinded with regard to treatment until all patients had completed week 48. Patients continued to receive oral or parenteral MTX at a stable dosage for at least 4 weeks before the study start, with dose reductions permitted for safety reasons only. Patients also continued to receive stable doses of nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen or oral steroids. At weeks 14, 18, and 22, patients without an improvement of ≥20% in the tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC) from baseline received rescue therapy, switching from placebo to upadacitinib, upadacitinib to adalimumab, or adalimumab to upadacitinib. A prespecified, unblinded analysis was conducted by the sponsor after all patients had either completed the week 26 visit or prematurely discontinued; these results are reported herein, including primary and key and additional secondary end points.
Follow-up time	26 weeks. 48 weeks extension.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: - Adult male or female, at least 18 years old. - Diagnosis of RA for greater than or equal to 3 months. - Subjects must have been on oral or parenteral methotrexate (MTX) therapy greater than or equal to 3 months and on a stable prescription of greater than or equal to 15 to 25 mg/week (or greater than or equal to 10 mg/week in subjects intolerant of MTX at doses greater than or equal to 12.5 mg/week) for greater than or equal to 4 weeks prior to the first dose of study drug. In addition all subjects should take a dietary supplement of folic acid or folinic acid throughout the study participation. - Meets the following minimum disease activity criteria: greater than or equal to 6 swollen joints (based on 66 joint counts) and greater than or equal to 6 tender joints (based on 68 joint counts) at Screening and Baseline Visits. - At least one of the following at Screening: greater than or equal to 3 bone erosions on x-ray OR greater than or equal to 1 bone erosion and a positive rheumatoid factor OR greater than or equal to 1 bone erosion and a positive anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies.

	- Subjects with prior exposure to only one Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD) (except ADA) may be enrolled (up to 20% of total study population) if they have documented evidence of intolerance to the bDMARD or limited exposure (less than 3 months), but required washout periods need to be satisfied. - Except for MTX, subject must have discontinued all conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs). Exclusion Criteria: - Prior exposure to any Janus kinase (JAK) inhibitor (including but not limited to tofacitinib, baricitinib, and filgotinib). - Subjects who have been exposed to adalimumab or who are considered inadequate responders to bDMARD therapy as determined by the Investigator. - History of inflammatory joint disease other than RA. History of secondary Sjogren's Syndrome is permitted.																																																																																																				
Intervention	Upadacitinib 15 mg once daily Placebo every other week Adalimumab 40 mg every other week. All in conjunction with a stable background dose of MTX. In extension, the placebo group were rescued to Upadacitinib 15mg once daily after 26 weeks.																																																																																																				
Baseline characteristics	Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients at baseline* <table><tr><th></th><th>PBO + background MTX (n = 651)</th><th>UPA 15 mg + background MTX (n = 651)</th><th>ADA 40 mg + background MTX (n = 327)</th></tr><tr><td>Female, no. (%)</td><td>512 (79)</td><td>521 (80)</td><td>259 (79)</td></tr><tr><td>RA duration since diagnosis, years</td><td>8 ± 8</td><td>8 ± 8</td><td>8 ± 8</td></tr><tr><td>Age, years</td><td>54 ± 12</td><td>54 ± 12</td><td>54 ± 12</td></tr><tr><td>RF+ and/or anti-CCP+, no. (%)</td><td>571 (88)</td><td>566 (87)</td><td>288 (88)</td></tr><tr><td>MTX dose, mg/week</td><td>16.8 ± 3.8</td><td>17.0 ± 4.2</td><td>17.1 ± 3.8</td></tr><tr><td>Prior bDMARD exposure, no. (%)</td><td>63 (10)</td><td>54 (8)</td><td>34 (10)</td></tr><tr><td>Oral glucocorticoid use, no. (%)</td><td>392 (60)</td><td>388 (60)</td><td>202 (62)</td></tr><tr><td>Dose, mg†</td><td>6.3 ± 2.4</td><td>6.2 ± 2.3</td><td>6.5 ± 2.4</td></tr><tr><td>TJC68</td><td>26 ± 14</td><td>26 ± 15</td><td>26 ± 15</td></tr><tr><td>SJC66</td><td>16 ± 9</td><td>17 ± 10</td><td>16 ± 9</td></tr><tr><td>PtGA (100-mm VAS)</td><td>64 ± 21</td><td>64 ± 22</td><td>66 ± 21</td></tr><tr><td>PhGA (100-mm VAS)</td><td>66 ± 18</td><td>66 ± 17</td><td>65 ± 18</td></tr><tr><td>Pain (100-mm VAS)</td><td>65 ± 21</td><td>66 ± 21</td><td>66 ± 21</td></tr><tr><td>hsCRP, mg/liter</td><td>18 ± 22</td><td>18 ± 22</td><td>20 ± 22</td></tr><tr><td>DAS28-CRP (scale 0–10)</td><td>5.8 ± 0.9</td><td>5.8 ± 1.0</td><td>5.9 ± 1.0</td></tr><tr><td>DAS28-ESR (scale 0–10)</td><td>6.5 ± 1.0</td><td>6.4 ± 1.0</td><td>6.5 ± 1.0</td></tr><tr><td>CDAI (scale 0–76)</td><td>40 ± 13</td><td>40 ± 13</td><td>40 ± 13</td></tr><tr><td>HAQ DI (scale 0–3)</td><td>1.6 ± 0.6</td><td>1.6 ± 0.6</td><td>1.6 ± 0.6</td></tr><tr><td>mTSS (scale 0–448)</td><td>36 ± 52</td><td>34 ± 50</td><td>35 ± 47</td></tr><tr><td>Erosion score (scale 0–168)</td><td>17 ± 27</td><td>17 ± 26</td><td>15 ± 23</td></tr><tr><td>JSN score (scale 0–280)</td><td>19 ± 26</td><td>18 ± 25</td><td>19 ± 26</td></tr><tr><td>Duration of morning stiffness, minutes</td><td>142 ± 170</td><td>142 ± 188</td><td>146 ± 185</td></tr><tr><td>FACIT-F score (scale 0–52)</td><td>27 ± 11</td><td>27 ± 11</td><td>26 ± 11</td></tr><tr><td>SF-36 PCS score (scale 0–100)</td><td>33 ± 7</td><td>33 ± 7</td><td>32 ± 7</td></tr></table> * Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD. PBO = placebo; MTX = methotrexate; UPA = upadacitinib; ADA = adalimumab; RA = rheumatoid arthritis; RF+ = rheumatoid factor positive; anti-CCP+ = anti-cyclic citrullinated peptide positive; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; TJC68 = tender joint count of 68 joints; SJC66 = swollen joint count of 66 joints; PtGA = patient global assessment of disease activity; VAS = visual analog scale; PhGA = physician global assessment of disease activity; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; DAS28-CRP = Disease Activity Score in 28 joints using CRP level; DAS28-ESR = DAS28 using erythrocyte sedimentation rate; CDAI = Clinical Disease Activity Index; HAQ DI = Health Assessment Questionnaire disability index; mTSS = modified total Sharp/van der Heijde score; JSN = joint space narrowing; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue; SF-36 PCS = Short-Form 36 physical component summary. † Based on prednisone or equivalent daily dose.		PBO + background MTX (n = 651)	UPA 15 mg + background MTX (n = 651)	ADA 40 mg + background MTX (n = 327)	Female, no. (%)	512 (79)	521 (80)	259 (79)	RA duration since diagnosis, years	8 ± 8	8 ± 8	8 ± 8	Age, years	54 ± 12	54 ± 12	54 ± 12	RF+ and/or anti-CCP+, no. (%)	571 (88)	566 (87)	288 (88)	MTX dose, mg/week	16.8 ± 3.8	17.0 ± 4.2	17.1 ± 3.8	Prior bDMARD exposure, no. (%)	63 (10)	54 (8)	34 (10)	Oral glucocorticoid use, no. (%)	392 (60)	388 (60)	202 (62)	Dose, mg†	6.3 ± 2.4	6.2 ± 2.3	6.5 ± 2.4	TJC68	26 ± 14	26 ± 15	26 ± 15	SJC66	16 ± 9	17 ± 10	16 ± 9	PtGA (100-mm VAS)	64 ± 21	64 ± 22	66 ± 21	PhGA (100-mm VAS)	66 ± 18	66 ± 17	65 ± 18	Pain (100-mm VAS)	65 ± 21	66 ± 21	66 ± 21	hsCRP, mg/liter	18 ± 22	18 ± 22	20 ± 22	DAS28-CRP (scale 0–10)	5.8 ± 0.9	5.8 ± 1.0	5.9 ± 1.0	DAS28-ESR (scale 0–10)	6.5 ± 1.0	6.4 ± 1.0	6.5 ± 1.0	CDAI (scale 0–76)	40 ± 13	40 ± 13	40 ± 13	HAQ DI (scale 0–3)	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6	mTSS (scale 0–448)	36 ± 52	34 ± 50	35 ± 47	Erosion score (scale 0–168)	17 ± 27	17 ± 26	15 ± 23	JSN score (scale 0–280)	19 ± 26	18 ± 25	19 ± 26	Duration of morning stiffness, minutes	142 ± 170	142 ± 188	146 ± 185	FACIT-F score (scale 0–52)	27 ± 11	27 ± 11	26 ± 11	SF-36 PCS score (scale 0–100)	33 ± 7	33 ± 7	32 ± 7
	PBO + background MTX (n = 651)	UPA 15 mg + background MTX (n = 651)	ADA 40 mg + background MTX (n = 327)																																																																																																		
Female, no. (%)	512 (79)	521 (80)	259 (79)																																																																																																		
RA duration since diagnosis, years	8 ± 8	8 ± 8	8 ± 8																																																																																																		
Age, years	54 ± 12	54 ± 12	54 ± 12																																																																																																		
RF+ and/or anti-CCP+, no. (%)	571 (88)	566 (87)	288 (88)																																																																																																		
MTX dose, mg/week	16.8 ± 3.8	17.0 ± 4.2	17.1 ± 3.8																																																																																																		
Prior bDMARD exposure, no. (%)	63 (10)	54 (8)	34 (10)																																																																																																		
Oral glucocorticoid use, no. (%)	392 (60)	388 (60)	202 (62)																																																																																																		
Dose, mg†	6.3 ± 2.4	6.2 ± 2.3	6.5 ± 2.4																																																																																																		
TJC68	26 ± 14	26 ± 15	26 ± 15																																																																																																		
SJC66	16 ± 9	17 ± 10	16 ± 9																																																																																																		
PtGA (100-mm VAS)	64 ± 21	64 ± 22	66 ± 21																																																																																																		
PhGA (100-mm VAS)	66 ± 18	66 ± 17	65 ± 18																																																																																																		
Pain (100-mm VAS)	65 ± 21	66 ± 21	66 ± 21																																																																																																		
hsCRP, mg/liter	18 ± 22	18 ± 22	20 ± 22																																																																																																		
DAS28-CRP (scale 0–10)	5.8 ± 0.9	5.8 ± 1.0	5.9 ± 1.0																																																																																																		
DAS28-ESR (scale 0–10)	6.5 ± 1.0	6.4 ± 1.0	6.5 ± 1.0																																																																																																		
CDAI (scale 0–76)	40 ± 13	40 ± 13	40 ± 13																																																																																																		
HAQ DI (scale 0–3)	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6																																																																																																		
mTSS (scale 0–448)	36 ± 52	34 ± 50	35 ± 47																																																																																																		
Erosion score (scale 0–168)	17 ± 27	17 ± 26	15 ± 23																																																																																																		
JSN score (scale 0–280)	19 ± 26	18 ± 25	19 ± 26																																																																																																		
Duration of morning stiffness, minutes	142 ± 170	142 ± 188	146 ± 185																																																																																																		
FACIT-F score (scale 0–52)	27 ± 11	27 ± 11	26 ± 11																																																																																																		
SF-36 PCS score (scale 0–100)	33 ± 7	33 ± 7	32 ± 7																																																																																																		
Primary and secondary endpoints	Primary endpoint: - ACR20 - DAS28-CRP <2.8 Secondary endpoint: - DAS28-CRP mean change - DAS28-CRP <3.2 - HAQ-DI - SF-36 - Physical component score - Duration of morning stiffness																																																																																																				

	- FACIT-F - CDAI - ACR50 - ACR70 - VAS - Modified total sharp/van der Heijde score - SDAI - ACR/EULAR Boolean remission - Joint space narrowing score - Joint erosion Score - Safety
Method of analysis	Efficacy analyses were conducted in the full analysis set, including all randomized patients who had received at least one dose of study drug. Multiplicity control was applied to the primary and ranked key secondary end points such that the overall Type I error rate was controlled at a 2-sided significance level of 0.05, using a step-down approach in which significance could be claimed for a lower ranked end point only if the previous end point in the sequence was significant. The noninferiority of upadacitinib compared to adalimumab based on the ACR50 response rate and a DAS28-CRP score of ≤ 3.2 was assessed by comparing the 95% confidence interval (95% CI) of the treatment difference against the noninferiority margin, which was 10% for both end points. The margin was derived based on meta-analysis of the adalimumab versus placebo treatment effect from historical adalimumab trials. Superiority comparisons were conducted between upadacitinib and placebo and between upadacitinib and adalimumab, for all efficacy end points at all time points (except between upadacitinib and adalimumab for radiographic end points). For binary end points, treatments were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, adjusting for the stratification factor of prior bDMARD use (yes versus no). Nonresponder imputation was used for missing data and for observations made after the initiation of rescue treatment. For continuous end points, analyses were conducted using the analysis of covariance (ANCOVA) model, which included treatment, the corresponding baseline value, and the stratification factor of prior bDMARD use (yes versus no). Last observation carried forward was used for observations after rescue treatment had been initiated. For the radiographic end points, similar ANCOVA and CMH analyses were conducted, with linear extrapolation used as the primary approach for handling of missing data and for patients who initiated rescue therapy at week 14; analyses were also performed using as-observed data.
Subgroup analyses	None published

Table 2A SELECT-BEYOND

Trial name	SELECT-BEYOND
NCT number	NCT02706847
Objective	To further assess the safety and efficacy of upadacitinib in patients with an inadequate response to bDMARDs.
Publications – title, author, journal, year	Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial, Mark C Genovese, Roy Fleischmann, Bernard Combe, Stephen Hall, Prof Andrea Rubbert-Roth, Ying Zhang, Yijie Zhou, Mohamed-Eslam F Mohamed, Sebastian Meerwein, Aileen L Pangan, Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs, Vibeke Strand, Michael Schiff, Namita Tundia, Alan Friedman, Sebastian Meerwein, Aileen Pangan, Arijit Ganguli, Mahesh Fuldeore, Yan Song & Janet Pope, BMC Arthritis research & therapy 2019.
Study type and design	SELECT-BEYOND is a double-blind, randomised controlled phase 3 trial with a 12-week placebo-controlled period followed by a double-blind extension of up to 5 years. The study enrolled patients at 153 sites in 26 countries. We randomly assigned patients (2:2:1:1) in a double-blinded manner. The study is ongoing and data up to week 24 are reported here. Randomisation at baseline was performed using interactive response technology and a schedule generated by the data sciences department at AbbVie. Randomisation was stratified by the number of previous bDMARDs used; stratum 1 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to one or two biologics of the same class and stratum 2 consisted of patients who had inadequate response or intolerance to at least three biologics of the same class or at least two biologics with different mechanisms of action. Patients were also stratified by geographic region. Patients continued stable csDMARD therapy for the first 24 weeks of the study, restricted to oral or parenteral methotrexate (7.5–25.0 mg per week), chloroquine (≤250 mg per day), hydroxychloroquine (≤400 mg per day), sulfasalazine (≤3000 mg per day), or leflunomide (≤20 mg per day). Patients could be taking a maximum of two background csDMARDs, except the combination of methotrexate and leflunomide, which was not allowed. Dose decreases of csDMARDs were permitted for safety reasons only. Patients continued stable doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, or steroids (prednisone equivalent of ≤10 mg per day) throughout the first 24 weeks. All bDMARDs had to be discontinued before baseline with a predetermined appropriate washout period. Treatment compliance was calculated as the number of tablets taken divided by the number of days of exposure to the study drug.
Follow-up time	24 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: - Diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) for ≥ 3 months. - Subjects have been treated for ≥ 3 months with ≥ 1 bDMARD therapy, but continue to exhibit active RA or had to discontinue due to intolerability or toxicity, irrespective of treatment duration prior to the first dose of study drug. - Subjects have been receiving csDMARD therapy ≥ 3 months and on a stable dose for ≥ 4 weeks prior to the first dose of study drug. The following csDMARDs are allowed: methotrexate (MTX), sulfasalazine, hydroxychloroquine, chloroquine, and leflunomide. A combination of up to two background csDMARDs is allowed except the combination of MTX and leflunomide. - Meets the following criteria: ≥ 6 swollen joints (based on 66 joint counts) and ≥ 6 tender joints (based on 68 joint counts) at Screening and Baseline Visits. Exclusion Criteria: - Prior exposure to any Janus kinase (JAK) inhibitor (including but not limited to tofacitinib, baricitinib, and filgotinib). - Current diagnosis of inflammatory joint disease other than RA. Current diagnosis of secondary Sjogren's Syndrome is permitted.

Intervention	Upadacitinib 15 mg extended-release oral formulation once daily for 12 weeks Upadacitinib 30 mg extended-release oral formulation once daily for 12 weeks Placebo for 12 weeks. After 12 weeks patients were switched to either 15mg or 30mg upadacitinib. Patients continued stable csDMARD therapy for the first 24 weeks of the study																																																																																																																																				
Baseline characteristics	<table><thead><tr><th></th><th>Placebo (n=169)</th><th>Upadacitinib 15 mg (n=164)</th><th>Upadacitinib 30 mg (n=165)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Time since rheumatoid arthritis diagnosis, years</td><td>14.5 (9.2)</td><td>12.4 (9.4)</td><td>12.7 (9.7)</td></tr><tr><td>Sex</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>143 (85%)</td><td>137 (84%)</td><td>138 (84%)</td></tr><tr><td>Male</td><td>26 (15%)</td><td>27 (16%)</td><td>27 (16%)</td></tr><tr><td>Age, years</td><td>57.6 (11.4)</td><td>56.3 (11.3)</td><td>57.3 (11.6)</td></tr><tr><td>Geographical distribution of patients</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>North America</td><td>110 (65%)</td><td>109 (67%)</td><td>109 (66%)</td></tr><tr><td>Western Europe</td><td>33 (20%)</td><td>32 (20%)</td><td>32 (19%)</td></tr><tr><td>Eastern Europe</td><td>23 (14%)</td><td>22 (13%)</td><td>22 (13%)</td></tr><tr><td>Asia</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1%)</td></tr><tr><td>Other*</td><td>3 (2%)</td><td>1 (1%)</td><td>1 (1%)</td></tr><tr><td>Previous bDMARD received</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>83 (49%)</td><td>86 (52%)</td><td>66 (40%)</td></tr><tr><td>2</td><td>46 (27%)</td><td>40 (24%)</td><td>51 (31%)</td></tr><tr><td>≥3</td><td>40 (24%)</td><td>38 (23%)</td><td>47 (28%)</td></tr><tr><td>Stratum 1: inadequate response or intolerance to 1–2 bDMARDs of same MoA</td><td>117 (69%)</td><td>116 (71%)</td><td>111 (67%)</td></tr><tr><td>Stratum 2: inadequate response or intolerance to ≥3 bDMARDs of same MoA or ≥2 of multiple MoA</td><td>52 (31%)</td><td>48 (29%)</td><td>54 (33%)</td></tr><tr><td>Inadequate response or intolerance to ≥1 anti-TNF drug</td><td>152 (90%)</td><td>146 (89%)</td><td>151 (92%)</td></tr><tr><td>Lack of efficacy with ≥1 bDMARD</td><td>159 (94%)</td><td>146 (89%)</td><td>139 (85%)†</td></tr><tr><td>Lack of efficacy with ≥1 anti-interleukin 6</td><td>30 (18%)</td><td>27 (16%)</td><td>31 (19%)</td></tr><tr><td>csDMARD use at baseline‡</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Methotrexate alone§</td><td>122 (73%)</td><td>118 (73%)</td><td>124 (76%)</td></tr><tr><td>Methotrexate plus other csDMARD¶</td><td>17 (10%)</td><td>19 (12%)</td><td>11 (7%)</td></tr><tr><td>Methotrexate dose , mg</td><td>16.6 (4.7)</td><td>17.3 (4.6)</td><td>17.1 (5.1)</td></tr><tr><td>csDMARD other than methotrexate</td><td>29 (17%)</td><td>24 (15%)</td><td>29 (18%)</td></tr><tr><td>Sulfasalazine</td><td>8 (5%)</td><td>6 (4%)</td><td>9 (5%)</td></tr><tr><td>Leflunomide</td><td>13 (8%)</td><td>15 (9%)</td><td>10 (6%)</td></tr><tr><td>Hydroxychloroquine</td><td>11 (7%)</td><td>7 (4%)</td><td>14 (8%)</td></tr><tr><td>Chloroquine</td><td>1 (1%)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Missing</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>Oral glucocorticoid use</td><td>74 (44%)</td><td>83 (51%)</td><td>87 (53%)</td></tr><tr><td>Oral glucocorticoid dose, mg (prednisone equivalent)</td><td>6.3 (2.4)</td><td>5.7 (2.4)</td><td>6.4 (5.8)</td></tr></tbody></table> (Table 1 continues on next page)		Placebo (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)	Time since rheumatoid arthritis diagnosis, years	14.5 (9.2)	12.4 (9.4)	12.7 (9.7)	Sex				Female	143 (85%)	137 (84%)	138 (84%)	Male	26 (15%)	27 (16%)	27 (16%)	Age, years	57.6 (11.4)	56.3 (11.3)	57.3 (11.6)	Geographical distribution of patients				North America	110 (65%)	109 (67%)	109 (66%)	Western Europe	33 (20%)	32 (20%)	32 (19%)	Eastern Europe	23 (14%)	22 (13%)	22 (13%)	Asia	0	0	1 (1%)	Other*	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	Previous bDMARD received				1	83 (49%)	86 (52%)	66 (40%)	2	46 (27%)	40 (24%)	51 (31%)	≥3	40 (24%)	38 (23%)	47 (28%)	Stratum 1: inadequate response or intolerance to 1–2 bDMARDs of same MoA	117 (69%)	116 (71%)	111 (67%)	Stratum 2: inadequate response or intolerance to ≥3 bDMARDs of same MoA or ≥2 of multiple MoA	52 (31%)	48 (29%)	54 (33%)	Inadequate response or intolerance to ≥1 anti-TNF drug	152 (90%)	146 (89%)	151 (92%)	Lack of efficacy with ≥1 bDMARD	159 (94%)	146 (89%)	139 (85%)†	Lack of efficacy with ≥1 anti-interleukin 6	30 (18%)	27 (16%)	31 (19%)	csDMARD use at baseline‡				Methotrexate alone§	122 (73%)	118 (73%)	124 (76%)	Methotrexate plus other csDMARD¶	17 (10%)	19 (12%)	11 (7%)	Methotrexate dose , mg	16.6 (4.7)	17.3 (4.6)	17.1 (5.1)	csDMARD other than methotrexate	29 (17%)	24 (15%)	29 (18%)	Sulfasalazine	8 (5%)	6 (4%)	9 (5%)	Leflunomide	13 (8%)	15 (9%)	10 (6%)	Hydroxychloroquine	11 (7%)	7 (4%)	14 (8%)	Chloroquine	1 (1%)	0	0	Missing	1	3	1	Oral glucocorticoid use	74 (44%)	83 (51%)	87 (53%)	Oral glucocorticoid dose, mg (prednisone equivalent)	6.3 (2.4)	5.7 (2.4)	6.4 (5.8)
	Placebo (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)																																																																																																																																		
Time since rheumatoid arthritis diagnosis, years	14.5 (9.2)	12.4 (9.4)	12.7 (9.7)																																																																																																																																		
Sex																																																																																																																																					
Female	143 (85%)	137 (84%)	138 (84%)																																																																																																																																		
Male	26 (15%)	27 (16%)	27 (16%)																																																																																																																																		
Age, years	57.6 (11.4)	56.3 (11.3)	57.3 (11.6)																																																																																																																																		
Geographical distribution of patients																																																																																																																																					
North America	110 (65%)	109 (67%)	109 (66%)																																																																																																																																		
Western Europe	33 (20%)	32 (20%)	32 (19%)																																																																																																																																		
Eastern Europe	23 (14%)	22 (13%)	22 (13%)																																																																																																																																		
Asia	0	0	1 (1%)																																																																																																																																		
Other*	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)																																																																																																																																		
Previous bDMARD received																																																																																																																																					
1	83 (49%)	86 (52%)	66 (40%)																																																																																																																																		
2	46 (27%)	40 (24%)	51 (31%)																																																																																																																																		
≥3	40 (24%)	38 (23%)	47 (28%)																																																																																																																																		
Stratum 1: inadequate response or intolerance to 1–2 bDMARDs of same MoA	117 (69%)	116 (71%)	111 (67%)																																																																																																																																		
Stratum 2: inadequate response or intolerance to ≥3 bDMARDs of same MoA or ≥2 of multiple MoA	52 (31%)	48 (29%)	54 (33%)																																																																																																																																		
Inadequate response or intolerance to ≥1 anti-TNF drug	152 (90%)	146 (89%)	151 (92%)																																																																																																																																		
Lack of efficacy with ≥1 bDMARD	159 (94%)	146 (89%)	139 (85%)†																																																																																																																																		
Lack of efficacy with ≥1 anti-interleukin 6	30 (18%)	27 (16%)	31 (19%)																																																																																																																																		
csDMARD use at baseline‡																																																																																																																																					
Methotrexate alone§	122 (73%)	118 (73%)	124 (76%)																																																																																																																																		
Methotrexate plus other csDMARD¶	17 (10%)	19 (12%)	11 (7%)																																																																																																																																		
Methotrexate dose , mg	16.6 (4.7)	17.3 (4.6)	17.1 (5.1)																																																																																																																																		
csDMARD other than methotrexate	29 (17%)	24 (15%)	29 (18%)																																																																																																																																		
Sulfasalazine	8 (5%)	6 (4%)	9 (5%)																																																																																																																																		
Leflunomide	13 (8%)	15 (9%)	10 (6%)																																																																																																																																		
Hydroxychloroquine	11 (7%)	7 (4%)	14 (8%)																																																																																																																																		
Chloroquine	1 (1%)	0	0																																																																																																																																		
Missing	1	3	1																																																																																																																																		
Oral glucocorticoid use	74 (44%)	83 (51%)	87 (53%)																																																																																																																																		
Oral glucocorticoid dose, mg (prednisone equivalent)	6.3 (2.4)	5.7 (2.4)	6.4 (5.8)																																																																																																																																		

	<table><tr><th></th><th>Placebo (n=169)</th><th>Upadacitinib 15 mg (n=164)</th><th>Upadacitinib 30 mg (n=165)</th></tr><tr><td colspan="4">(Continued from previous page)</td></tr><tr><td colspan="4">Disease characteristics</td></tr><tr><td>Rheumatoid factor positive</td><td>113 (67%)</td><td>119 (73%)</td><td>113 (68%)</td></tr><tr><td>ACPA positive</td><td>117 (69%)</td><td>119 (73%)</td><td>120 (73%)</td></tr><tr><td>Rheumatoid factor and ACPA positive</td><td>102 (60%)</td><td>107 (66%)*</td><td>101 (61%)</td></tr><tr><td>Rheumatoid factor or ACPA positive, or both</td><td>128 (76%)</td><td>131 (80%)</td><td>132 (80%)</td></tr><tr><td>Tender joint count of 68 joints</td><td>28.5 (15.3)</td><td>27.8 (16.3)</td><td>27.3 (15.2)</td></tr><tr><td>Swollen joint count of 66 joints</td><td>16.3 (9.6)</td><td>17.0 (10.8)</td><td>17.2 (11.4)</td></tr><tr><td>Patient's GA, 0–100 mm VAS</td><td>66.3 (22.7)</td><td>67.2 (19.6)</td><td>64.7 (21.1)</td></tr><tr><td>Pain, 0–100 mm VAS</td><td>68.9 (21.0)</td><td>68.2 (19.8)</td><td>65.3 (20.7)</td></tr><tr><td>Physician's GA, 0–100 mm VAS</td><td>66.9 (16.9)</td><td>68.7 (16.6)</td><td>66.4 (15.6)</td></tr><tr><td>DAS28(CRP)</td><td>5.8 (1.0)</td><td>5.9 (1.0)</td><td>5.8 (0.9)</td></tr><tr><td>Clinical disease activity index</td><td>41.0 (13.3)</td><td>41.7 (13.3)</td><td>40.1 (12.3)</td></tr><tr><td>Simplified disease activity index</td><td>42.6 (13.9)</td><td>43.3 (13.8)</td><td>41.7 (12.8)</td></tr><tr><td>High-sensitivity C-reactive protein, mg/L</td><td>16.3 (21.1)</td><td>16.2 (18.6)</td><td>16.0 (21.2)</td></tr><tr><td>HAQ-DI</td><td>1.6 (0.6)</td><td>1.7 (0.6)</td><td>1.6 (0.6)</td></tr><tr><td>Morning stiffness severity, 0–10 scale</td><td>6.8 (2.3)</td><td>6.8 (2.1)</td><td>6.5 (2.2)</td></tr><tr><td>Morning stiffness duration, min</td><td>138.4 (178.6)</td><td>140.4 (189.7)</td><td>184.5 (284.9)</td></tr><tr><td colspan="4"> Data are n (%) or mean (SD). Patients who had a missing baseline value for a variable were not counted in the denominator for that measure. bDMARD=biologic-disease-modifying antirheumatic drugs. MoA=mode of action. TNF=tumour necrosis factor. csDMARD=conventional synthetic DMARD. ACPA=anti-citrullinated protein antibodies. GA=global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. HAQ-DI=health assessment questionnaire-disability index. *Australia, New Zealand, and Israel. †Data available for 164 patients. ‡Oral or parenteral methotrexate (7.5–25.0 mg per week). §Data available for 168 patients receiving placebo, 161 patients receiving upadacitinib 15 mg, and 164 patients receiving upadacitinib 30 mg. ¶All combinations allowed except methotrexate and leflunomide. Ranges at baseline in supplementary materials. Mean methotrexate dose calculated only for patients receiving methotrexate. **Data available for 163 patients. </td></tr><tr><td colspan="4">Table 1: Demographics and disease characteristics at baseline</td></tr></table>		Placebo (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)	(Continued from previous page)				Disease characteristics				Rheumatoid factor positive	113 (67%)	119 (73%)	113 (68%)	ACPA positive	117 (69%)	119 (73%)	120 (73%)	Rheumatoid factor and ACPA positive	102 (60%)	107 (66%)*	101 (61%)	Rheumatoid factor or ACPA positive, or both	128 (76%)	131 (80%)	132 (80%)	Tender joint count of 68 joints	28.5 (15.3)	27.8 (16.3)	27.3 (15.2)	Swollen joint count of 66 joints	16.3 (9.6)	17.0 (10.8)	17.2 (11.4)	Patient's GA, 0–100 mm VAS	66.3 (22.7)	67.2 (19.6)	64.7 (21.1)	Pain, 0–100 mm VAS	68.9 (21.0)	68.2 (19.8)	65.3 (20.7)	Physician's GA, 0–100 mm VAS	66.9 (16.9)	68.7 (16.6)	66.4 (15.6)	DAS28(CRP)	5.8 (1.0)	5.9 (1.0)	5.8 (0.9)	Clinical disease activity index	41.0 (13.3)	41.7 (13.3)	40.1 (12.3)	Simplified disease activity index	42.6 (13.9)	43.3 (13.8)	41.7 (12.8)	High-sensitivity C-reactive protein, mg/L	16.3 (21.1)	16.2 (18.6)	16.0 (21.2)	HAQ-DI	1.6 (0.6)	1.7 (0.6)	1.6 (0.6)	Morning stiffness severity, 0–10 scale	6.8 (2.3)	6.8 (2.1)	6.5 (2.2)	Morning stiffness duration, min	138.4 (178.6)	140.4 (189.7)	184.5 (284.9)	Data are n (%) or mean (SD). Patients who had a missing baseline value for a variable were not counted in the denominator for that measure. bDMARD=biologic-disease-modifying antirheumatic drugs. MoA=mode of action. TNF=tumour necrosis factor. csDMARD=conventional synthetic DMARD. ACPA=anti-citrullinated protein antibodies. GA=global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. HAQ-DI=health assessment questionnaire-disability index. *Australia, New Zealand, and Israel. †Data available for 164 patients. ‡Oral or parenteral methotrexate (7.5–25.0 mg per week). §Data available for 168 patients receiving placebo, 161 patients receiving upadacitinib 15 mg, and 164 patients receiving upadacitinib 30 mg. ¶All combinations allowed except methotrexate and leflunomide. Ranges at baseline in supplementary materials. Mean methotrexate dose calculated only for patients receiving methotrexate. **Data available for 163 patients.				Table 1: Demographics and disease characteristics at baseline			
	Placebo (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)																																																																																		
(Continued from previous page)																																																																																					
Disease characteristics																																																																																					
Rheumatoid factor positive	113 (67%)	119 (73%)	113 (68%)																																																																																		
ACPA positive	117 (69%)	119 (73%)	120 (73%)																																																																																		
Rheumatoid factor and ACPA positive	102 (60%)	107 (66%)*	101 (61%)																																																																																		
Rheumatoid factor or ACPA positive, or both	128 (76%)	131 (80%)	132 (80%)																																																																																		
Tender joint count of 68 joints	28.5 (15.3)	27.8 (16.3)	27.3 (15.2)																																																																																		
Swollen joint count of 66 joints	16.3 (9.6)	17.0 (10.8)	17.2 (11.4)																																																																																		
Patient's GA, 0–100 mm VAS	66.3 (22.7)	67.2 (19.6)	64.7 (21.1)																																																																																		
Pain, 0–100 mm VAS	68.9 (21.0)	68.2 (19.8)	65.3 (20.7)																																																																																		
Physician's GA, 0–100 mm VAS	66.9 (16.9)	68.7 (16.6)	66.4 (15.6)																																																																																		
DAS28(CRP)	5.8 (1.0)	5.9 (1.0)	5.8 (0.9)																																																																																		
Clinical disease activity index	41.0 (13.3)	41.7 (13.3)	40.1 (12.3)																																																																																		
Simplified disease activity index	42.6 (13.9)	43.3 (13.8)	41.7 (12.8)																																																																																		
High-sensitivity C-reactive protein, mg/L	16.3 (21.1)	16.2 (18.6)	16.0 (21.2)																																																																																		
HAQ-DI	1.6 (0.6)	1.7 (0.6)	1.6 (0.6)																																																																																		
Morning stiffness severity, 0–10 scale	6.8 (2.3)	6.8 (2.1)	6.5 (2.2)																																																																																		
Morning stiffness duration, min	138.4 (178.6)	140.4 (189.7)	184.5 (284.9)																																																																																		
Data are n (%) or mean (SD). Patients who had a missing baseline value for a variable were not counted in the denominator for that measure. bDMARD=biologic-disease-modifying antirheumatic drugs. MoA=mode of action. TNF=tumour necrosis factor. csDMARD=conventional synthetic DMARD. ACPA=anti-citrullinated protein antibodies. GA=global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. HAQ-DI=health assessment questionnaire-disability index. *Australia, New Zealand, and Israel. †Data available for 164 patients. ‡Oral or parenteral methotrexate (7.5–25.0 mg per week). §Data available for 168 patients receiving placebo, 161 patients receiving upadacitinib 15 mg, and 164 patients receiving upadacitinib 30 mg. ¶All combinations allowed except methotrexate and leflunomide. Ranges at baseline in supplementary materials. Mean methotrexate dose calculated only for patients receiving methotrexate. **Data available for 163 patients.																																																																																					
Table 1: Demographics and disease characteristics at baseline																																																																																					
Primary and secondary endpoints	Primary endpoints: - ACR20 at week 12 - DAS28-CRP < 3.2 at week 12 Secondary endpoints: - ACR50 at week 12 - ACR70 at week 12 - Das28-CRP change from baseline - Haq-DI - SF-36 - PCS - ACR20 at week 1 - Components of ACR20. - CDAI - SDAI - HAQ-DI improvement from baseline - Morning stiffness duration and severity - Ratios of LDL-C and HDL-C - Safety																																																																																				
Method of analysis	Efficacy and safety analyses were conducted in the full analysis set of all patients who were randomly assigned to a group and received at least one dose of study drug. Per protocol analyses excluding patients with major protocol deviations that might affect the primary efficacy endpoints were also performed. Investigators compared the upadacitinib 15 mg group and the upadacitinib 30 mg group with the combined placebo group using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the stratification factor of previous bDMARD use. Investigators used non-responder imputation for assessment of the primary endpoints and other binary endpoints. For continuous endpoints, statistical inference for each visit was done using mixed-effect model repeat measurement with observed data through week 12, which included the categorical fixed effects of treatment, visit, and treatment-by-visit interaction, the stratification factor of previous bDMARD use, and the continuous fixed covariates of baseline measurement																																																																																				

	Efficacy, patient-reported outcomes, laboratory assessments, adverse event assessments, local urine pregnancy tests, vital signs, height, and weight were measured at weeks 1, 2, 4, 8, 12, 16, and 20.
Subgroup analyses	None published

Table 2A SELECT-MONOTHERAPY

Trial name	SELECT-MONOTHERAPY
NCT number	NCT02706951
Objective	To assess the safety and efficacy of upadacitinib monotherapy versus continuing methotrexate treatment in patients with an inadequate response to methotrexate
Publications – title, author, journal, year	Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study, Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, Zhang Y, Damjanov N, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Cohen S, Lancet, 2019
Study type and design	SELECT-MONOTHERAPY is a multi-site, double-blind, double-dummy phase 3 study. For ethical considerations, to ensure that patients were not untreated for any length of time, a methotrexate washout period was not required before randomisation. Patients were randomly assigned 2:2:1:1. All patients who completed week 14 were eligible to remain in an ongoing blinded extension period for up to 5 years to evaluate long-term safety, tolerability, and efficacy of upadacitinib. The primary analysis for the continued methotrexate-controlled period was at week 14, and the results are reported here; comparisons of upadacitinib 15 mg and 30 mg versus continued methotrexate were done by combining data from the two continued methotrexate groups. All csDMARDs other than methotrexate must have been discontinued with the protocol-specified washout period (≥4 weeks, ≥8 weeks for leflunomide). Patients were allowed to continue nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and glucocorticoids (≤10 mg prednisone per day, or equivalent) at stable doses (for at least 1 week before study entry) and were to take a dietary supplement of folic acid or an equivalent. No bDMARDs were allowed during the study.
Follow-up time	14 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: - Diagnosis of RA for ≥ 3 months. - Subjects must have been on oral or parenteral MTX therapy ≥ 3 months and on a stable dose for ≥ 4 weeks prior to first dose of study drug. - Must have discontinued all conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) (other than MTX) ≥ 4 weeks prior to first dose of study drug. - Meets the following minimum disease activity criteria: ≥ 6 swollen joints (based on 66 joint counts) and ≥ 6 tender joints (based on 68 joint counts) at Screening and Baseline Visits. - Age above 18 years Exclusion Criteria: - Prior exposure to any Janus kinase (JAK) inhibitor (including but not limited to tofacitinib, baricitinib, and filgotinib). - Prior exposure to any biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). - Current diagnosis of inflammatory joint disease other than RA. Current diagnosis of secondary Sjogren's Syndrome is permitted.
Intervention	Upadacitinib 15 mg once daily Upadacitinib 30 mg once daily Previous dose of MTX as a blinded study drug followed by upadacitinib 15 mg or 30 mg per prespecified randomisation assignment.

Baseline characteristics	<table><tr><th></th><th>Continued methotrexate (n=216)</th><th>Upadacitinib 15 mg monotherapy (n=217)</th><th>Upadacitinib 30 mg monotherapy (n=215)</th></tr><tr><td>Sex</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>179 (83%)</td><td>174 (80%)</td><td>170 (79%)</td></tr><tr><td>Male</td><td>37 (17%)</td><td>43 (20%)</td><td>45 (21%)</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td>55.3 (11.1)</td><td>54.5 (12.2)</td><td>53.1 (12.7)</td></tr><tr><td>Geographical distribution of patients</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>North America</td><td>64 (30%)</td><td>64 (29%)</td><td>64 (30%)</td></tr><tr><td>South and Central America</td><td>31 (14%)</td><td>30 (14%)</td><td>30 (14%)</td></tr><tr><td>Western Europe</td><td>8 (4%)</td><td>8 (4%)</td><td>8 (4%)</td></tr><tr><td>Eastern Europe</td><td>79 (37%)</td><td>80 (37%)</td><td>80 (37%)</td></tr><tr><td>Asia*</td><td>22 (10%)</td><td>22 (10%)</td><td>21 (10%)</td></tr><tr><td>Other†</td><td>12 (6%)</td><td>13 (6%)</td><td>12 (6%)</td></tr><tr><td>Duration since rheumatoid arthritis diagnosis (years)</td><td>5.8 (6.6)</td><td>7.5 (8.9)</td><td>6.5 (7.0)</td></tr><tr><td>Rheumatoid factor and/or anti-cyclic citrullinated protein positive</td><td>169 (78%)</td><td>172 (79%)</td><td>171 (80%)‡</td></tr><tr><td>Oral glucocorticoid use</td><td>115 (53%)</td><td>114 (53%)</td><td>98 (46%)</td></tr><tr><td>Oral glucocorticoid dose§ (mg)</td><td>6.2 (2.6)</td><td>6.1 (2.5)</td><td>5.9 (2.5)</td></tr><tr><td>Prior methotrexate dose (mg/week)</td><td>16.7 (4.4)</td><td>16.8 (4.2)</td><td>16.5 (4.6)</td></tr><tr><td>Duration of prior methotrexate (years)¶</td><td>3.3 (3.9)</td><td>3.8 (4.8)</td><td>3.8 (4.3)</td></tr><tr><td>TJC68</td><td>25.2 (16.0)</td><td>24.5 (15.1)</td><td>24.8 (15.2)</td></tr><tr><td>SJC66</td><td>16.9 (11.5)</td><td>16.4 (10.9)</td><td>16.9 (10.2)</td></tr><tr><td>PtGA (100 mm VAS)</td><td>59.6 (21.8)</td><td>62.2 (22.3)</td><td>59.4 (22.8)</td></tr><tr><td>Pain (100 mm VAS)</td><td>62.5 (21.3)</td><td>62.3 (22.5)</td><td>61.9 (22.1)</td></tr><tr><td>PhGA (100 mm VAS)</td><td>62.1 (17.5)</td><td>65.7 (18.5)</td><td>62.6 (17.8)</td></tr><tr><td>hsCRP (mg/L)</td><td>14.5 (17.3)</td><td>14.0 (16.5)</td><td>16.3 (20.8)</td></tr><tr><td>HAQ-DI</td><td>1.5 (0.7)</td><td>1.5 (0.7)</td><td>1.5 (0.7)</td></tr><tr><td>DAS28(CRP)</td><td>5.6 (1.0)</td><td>5.6 (0.9)</td><td>5.6 (1.1)</td></tr><tr><td>CDAI</td><td>37.8 (14.4)</td><td>38.0 (13.1)</td><td>38.4 (13.8)</td></tr><tr><td>SDAI</td><td>39.2 (14.6)</td><td>39.4 (13.4)</td><td>40.0 (14.3)</td></tr><tr><td>Morning stiffness duration (min)</td><td>153.0 (221.7)</td><td>144.2 (215.1)</td><td>133.9 (152.7)</td></tr><tr><td colspan="4">TJC68=tender joint count of 68 joints. SJC66=swollen joint count of 66 joints. PtGA=patient's global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. PhGA=physician's global assessment of disease activity. hsCRP=high sensitivity C-reactive protein. HAQ-DI=health assessment questionnaire disability index. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. CDAI=clinical disease activity index. SDAI=simplified disease activity index. Data are n (%) or mean (SD). *Japan only. †Other includes South Africa, Turkey, and Israel. ‡One patient with missing value. §Prednisone equivalent. ¶Data on prior use of other conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs are provided in the appendix.</td></tr><tr><td colspan="4">Table 1: Baseline characteristics</td></tr></table>		Continued methotrexate (n=216)	Upadacitinib 15 mg monotherapy (n=217)	Upadacitinib 30 mg monotherapy (n=215)	Sex				Female	179 (83%)	174 (80%)	170 (79%)	Male	37 (17%)	43 (20%)	45 (21%)	Age (years)	55.3 (11.1)	54.5 (12.2)	53.1 (12.7)	Geographical distribution of patients				North America	64 (30%)	64 (29%)	64 (30%)	South and Central America	31 (14%)	30 (14%)	30 (14%)	Western Europe	8 (4%)	8 (4%)	8 (4%)	Eastern Europe	79 (37%)	80 (37%)	80 (37%)	Asia*	22 (10%)	22 (10%)	21 (10%)	Other†	12 (6%)	13 (6%)	12 (6%)	Duration since rheumatoid arthritis diagnosis (years)	5.8 (6.6)	7.5 (8.9)	6.5 (7.0)	Rheumatoid factor and/or anti-cyclic citrullinated protein positive	169 (78%)	172 (79%)	171 (80%)‡	Oral glucocorticoid use	115 (53%)	114 (53%)	98 (46%)	Oral glucocorticoid dose§ (mg)	6.2 (2.6)	6.1 (2.5)	5.9 (2.5)	Prior methotrexate dose (mg/week)	16.7 (4.4)	16.8 (4.2)	16.5 (4.6)	Duration of prior methotrexate (years)¶	3.3 (3.9)	3.8 (4.8)	3.8 (4.3)	TJC68	25.2 (16.0)	24.5 (15.1)	24.8 (15.2)	SJC66	16.9 (11.5)	16.4 (10.9)	16.9 (10.2)	PtGA (100 mm VAS)	59.6 (21.8)	62.2 (22.3)	59.4 (22.8)	Pain (100 mm VAS)	62.5 (21.3)	62.3 (22.5)	61.9 (22.1)	PhGA (100 mm VAS)	62.1 (17.5)	65.7 (18.5)	62.6 (17.8)	hsCRP (mg/L)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	16.3 (20.8)	HAQ-DI	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)	DAS28(CRP)	5.6 (1.0)	5.6 (0.9)	5.6 (1.1)	CDAI	37.8 (14.4)	38.0 (13.1)	38.4 (13.8)	SDAI	39.2 (14.6)	39.4 (13.4)	40.0 (14.3)	Morning stiffness duration (min)	153.0 (221.7)	144.2 (215.1)	133.9 (152.7)	TJC68=tender joint count of 68 joints. SJC66=swollen joint count of 66 joints. PtGA=patient's global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. PhGA=physician's global assessment of disease activity. hsCRP=high sensitivity C-reactive protein. HAQ-DI=health assessment questionnaire disability index. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. CDAI=clinical disease activity index. SDAI=simplified disease activity index. Data are n (%) or mean (SD). *Japan only. †Other includes South Africa, Turkey, and Israel. ‡One patient with missing value. §Prednisone equivalent. ¶Data on prior use of other conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs are provided in the appendix.				Table 1: Baseline characteristics			
	Continued methotrexate (n=216)	Upadacitinib 15 mg monotherapy (n=217)	Upadacitinib 30 mg monotherapy (n=215)																																																																																																																										
Sex																																																																																																																													
Female	179 (83%)	174 (80%)	170 (79%)																																																																																																																										
Male	37 (17%)	43 (20%)	45 (21%)																																																																																																																										
Age (years)	55.3 (11.1)	54.5 (12.2)	53.1 (12.7)																																																																																																																										
Geographical distribution of patients																																																																																																																													
North America	64 (30%)	64 (29%)	64 (30%)																																																																																																																										
South and Central America	31 (14%)	30 (14%)	30 (14%)																																																																																																																										
Western Europe	8 (4%)	8 (4%)	8 (4%)																																																																																																																										
Eastern Europe	79 (37%)	80 (37%)	80 (37%)																																																																																																																										
Asia*	22 (10%)	22 (10%)	21 (10%)																																																																																																																										
Other†	12 (6%)	13 (6%)	12 (6%)																																																																																																																										
Duration since rheumatoid arthritis diagnosis (years)	5.8 (6.6)	7.5 (8.9)	6.5 (7.0)																																																																																																																										
Rheumatoid factor and/or anti-cyclic citrullinated protein positive	169 (78%)	172 (79%)	171 (80%)‡																																																																																																																										
Oral glucocorticoid use	115 (53%)	114 (53%)	98 (46%)																																																																																																																										
Oral glucocorticoid dose§ (mg)	6.2 (2.6)	6.1 (2.5)	5.9 (2.5)																																																																																																																										
Prior methotrexate dose (mg/week)	16.7 (4.4)	16.8 (4.2)	16.5 (4.6)																																																																																																																										
Duration of prior methotrexate (years)¶	3.3 (3.9)	3.8 (4.8)	3.8 (4.3)																																																																																																																										
TJC68	25.2 (16.0)	24.5 (15.1)	24.8 (15.2)																																																																																																																										
SJC66	16.9 (11.5)	16.4 (10.9)	16.9 (10.2)																																																																																																																										
PtGA (100 mm VAS)	59.6 (21.8)	62.2 (22.3)	59.4 (22.8)																																																																																																																										
Pain (100 mm VAS)	62.5 (21.3)	62.3 (22.5)	61.9 (22.1)																																																																																																																										
PhGA (100 mm VAS)	62.1 (17.5)	65.7 (18.5)	62.6 (17.8)																																																																																																																										
hsCRP (mg/L)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	16.3 (20.8)																																																																																																																										
HAQ-DI	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)																																																																																																																										
DAS28(CRP)	5.6 (1.0)	5.6 (0.9)	5.6 (1.1)																																																																																																																										
CDAI	37.8 (14.4)	38.0 (13.1)	38.4 (13.8)																																																																																																																										
SDAI	39.2 (14.6)	39.4 (13.4)	40.0 (14.3)																																																																																																																										
Morning stiffness duration (min)	153.0 (221.7)	144.2 (215.1)	133.9 (152.7)																																																																																																																										
TJC68=tender joint count of 68 joints. SJC66=swollen joint count of 66 joints. PtGA=patient's global assessment of disease activity. VAS=visual analogue scale. PhGA=physician's global assessment of disease activity. hsCRP=high sensitivity C-reactive protein. HAQ-DI=health assessment questionnaire disability index. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score based on CRP. CDAI=clinical disease activity index. SDAI=simplified disease activity index. Data are n (%) or mean (SD). *Japan only. †Other includes South Africa, Turkey, and Israel. ‡One patient with missing value. §Prednisone equivalent. ¶Data on prior use of other conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs are provided in the appendix.																																																																																																																													
Table 1: Baseline characteristics																																																																																																																													
Primary and secondary endpoints	Primary endpoints: - ACR20 - < DAS28-CRP of 3.2 Secondary endpoints: - DAS28-CRP change from baseline - HAQ-DI - ACR50 - ACR70 - <DAS28-CRP of 2.8 - Sf36 - Physical component score - Morning stiffness duration																																																																																																																												

	- LDA - CDAI - SDAI - ACR-EULAR Boolean Remission - Safety
Method of analysis	Efficacy analyses were done on the full analysis set, which included all randomised patients who had received at least one dose of study drug. For binary endpoints, pairwise comparisons between the upadacitinib and continued methotrexate arms were done by means of the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for geo-graphical region as a stratification factor. The primary and other categorical secondary endpoints were assessed by means of non-responder imputation; patients with missing data at week 14 or those who prematurely discontinued the study drug were considered non-responders. For continuous endpoints, statistical inference for each visit was done by means of mixed-effect model repeat measurement with observed data through week 14, which included the categorical fixed effects of treatment, visit, and treatment-by-visit interaction, the stratification factor of geographic region, and the continuous fixed covariates of baseline measurement. Per-protocol analyses were also done, excluding patients with major protocol deviations
Subgroup analyses	

Table 2A ORAL-SOLO

Trial name	ORAL-SOLO
NCT number	NCT00814307
Objective	To evaluate the efficacy and safety of tofacitinib monotherapy in adults with active rheumatoid arthritis who had had an inadequate response to disease-modifying drugs.
Publications – title, author, journal, year	Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis, Roy Fleischmann, M.D., Joel Kremer, M.D., John Cush, M.D., Hendrik Schulze-Koops, M.D., Ph.D., Carol A. Connell, Ph.D., John D. Bradley, M.D., David Gruben, Ph.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D., Samuel H. Zvillich, M.D., and Keith S. Kanik, M.D, NEJM, August 2012. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs, Strand V, Kremer J, Wallenstein G et al. Arthritis Res Ther. 2015 Nov 4;17:307
Study type and design	The study was a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial of a 6-month course of treatment, with primary efficacy end points assessed at month 3. Comparisons with placebo for the first 3 months were performed with combined data from the two placebo groups. Randomization was performed with the use of an automated Web-based or telephone-based system.
Follow-up time	Endpoints assessed after 3 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: • The patient has a diagnosis of RA based upon the American College of Rheumatology (ACR) 1987 Revised Criteria. • The patient has active disease at both Screening and Baseline, as defined by both: ≥ 6 joints tender or painful on motion; and ≥ 6 joints swollen; and fulfills 1 of the following 2 criteria at Screening: 1. ESR (Westergren method) > 28 mm in the local laboratory. 2. CRP > 7 mg/L in the central laboratory • Patient had an inadequate response to at least one DMARD (traditional or biologic) due to lack of efficacy or toxicity. • No evidence of active or latent or inadequately treated infection with Mycobacterium tuberculosis. • Patient has washed out of all DMARDs other than antimalarials Exclusion Criteria: • Blood dyscrasias including confirmed: 1. Hemoglobin < 9 g/dL or Hematocrit $< 30\%$; 2. White blood cell count $< 3.0 \times 10^9/L$; 3. Absolute neutrophil count $< 1.2 \times 10^9/L$; 4. Platelet count $< 100 \times 10^9/L$ • History of any other autoimmune rheumatic disease other than Sjogren's syndrome • No malignancy or history of malignancy. History of infection requiring hospitalization, parenteral antimicrobial therapy, or as otherwise judged clinically significant by the investigator, within the 6 months prior to the first dose of study drug
Intervention	Patients were randomly assigned, in a 4:4:1:1 ratio, to one of four regimens: tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily for 6 months; tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily for 6 months; placebo for 3 months followed by 5 mg of tofacitinib twice daily for 3 months; or placebo for 3 months followed by 10 mg of tofacitinib twice daily for 3 months.

Baseline characteristics

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Placebo (N=122)	Tofacitinib, 5 mg (N=243)	Tofacitinib, 10 mg (N=245)
Female sex — no. (%)	105 (86.1)	207 (85.2)	216 (88.2)
White race — no. (%)†	88 (72.1)	153 (63.0)	168 (68.6)
Age — yr	49.7±12.4	52.2±11.5	52.4±11.7
Duration of rheumatoid arthritis — yr			
Mean	7.7	8.0	8.6
Range	0.2–28.0	0.2–42.3	0.2–49.0
Tender and swollen joints — mean no.‡			
Tender	28.9	29.4	29.1
Swollen	17.3	16.3	17.0
Mean score on HAQ-DI§	1.53	1.53	1.50
DAS28-4(ESR)¶			
Mean score	6.65	6.71	6.70
Score of >5.1 — %	93.0	95.3	95.7
Mean score on DAS28-3(CRP)¶	5.56	5.68	5.60
Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr	50.9	53.1	52.1
C-reactive protein — mg/liter**	17.8	22.9	19.1
Positive for rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, or both — %††	68.0	76.8	74.6
Prior treatment — %			
TNF inhibitor	19.7	14.0	16.7
Other biologic agent	8.2	4.9	7.8
Methotrexate	83.6	86.0	84.5
Nonbiologic disease-modifying drug other than methotrexate‡‡	60.7	54.3	57.6
Prior disease-modifying drugs resulting in inadequate response — mean no./patient	1.81	1.70	1.71
Concomitant treatment — %			
Antimalarial agents	12.3	18.5	16.7
Glucocorticoids§§	63.1	57.4	60.4
Lipid-lowering medication	6.6	11.5	14.7
Low-density lipoprotein cholesterol ≥130 mg/dl (3.4 mmol/liter) — %¶¶	28.1	33.2	33.8

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences among the groups at baseline, except with respect to age ($P=0.05$ for the comparison of the 10-mg tofacitinib group with the placebo group) and concomitant lipid-lowering medication ($P=0.01$ for the comparison of the 10-mg tofacitinib group with the placebo group). TNF denotes tumor necrosis factor.

Primary and secondary endpoints

Primary endpoints:

- ACR20
- HAQ-DI change from baseline
- DAS28-4[ESR] < 2.6

Secondary endpoints:

- ACR50
- ACR70
- DAS28-4[ESR] change from baseline
- DAS28-4[CRP] change from baseline
- DAS28-4[ESR] < 3.2
- DAS28-4[CRP] < 2.6 and 3.2
- FACIT
- Safety

Method of analysis	The primary efficacy endpoints were assessed sequentially, in the following order: the percentage of patients with an ACR 20 response, the change from baseline in the HAQ-DI score, and the percentage of patients with a DAS28-4(ESR) of less than 2.6. Efficacy and safety analyses included data from all patients who underwent randomization and who received at least one dose of study medication (modified intention-to-treat population). The normal-approximation test for the difference in binomial proportions was used to determine the superiority of each dose of tofacitinib over placebo with respect to two of the primary endpoints: the percentage of patients with an ACR 20 response and the percentage of patients with a DAS28-4(ESR) of less than 2.6.
Subgroup analyses	Post hoc subgroup analyses were performed to assess ACR 20 response rates in subgroups of interest, including those defined according to age, sex, geographic location, seropositivity status (presence or absence of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies), and inadequate response to prior treatment with biologic disease-modifying drugs.

6.1.5 Results per study

Table 3A Results of study SELECT-BEYOND

SELECT-BEYOND												
NCT	NCT02706847											
						Estimated absolute difference in effect			Estimated Relative difference in effect			Description of methodology
Outcome	Follow-up (weeks)	Arm	N	Results	CI	Diff.	CI	P	HR/OR/RR	CI	P	
ACR50	12	UPA 15mg	164	56 (34%)	27-41				RR vs PBO: 2.87	1.8-4.56	<0.0001	Statistical method described in manuscript
	12	UPA 30mg	165	59 (36%)	28-43						<0.0001	
	12	Placebo	169	20 (12%)	7-17							
ACR50	24	UPA 15mg	164	42.7								From Genovese 2017(13)
	24	UPA 30mg	165	43.0								
	24	PBO to UPA 15mg	85	35.3								
	24	PBO to UPA 30mg	84	38.1								
HAQ-DI Change from baseline	12	UPA 15mg	164	-0,41	-0,50 – 0,33						<0,0001	Statistical method described in manuscript
	12	UPA 30mg	165	-0,44	-0,82 – 0,35						<0,0001	
	12	Placebo	169	-0,16	-0,25 – 0,08							
Withdrawal due to AE	12	UPA 15mg	164	4 (2%)					RR vs PBO: 0.23	0.08-0.66		Statistical method described in manuscript
	12	UPA 30mg	165	15 (9%)								
	12	Placebo	169	9 (5%)								
Withdrawal due to AE	24	UPA 15mg	156	5 (3%)								
	24	UPA 30mg	148	5(3%)								
	24	PBO to UPA 15mg	72	2(3%)								
	24	PBO to UPA 30mg	75	3(4%)								

Serious infections	12	UPA 15mg	164	1 (1%)					RR vs. PBO: 3.07	0.13-74.88	
	12	UPA 30mg	165	4 (2%)							
	12	Placebo	169	0							
Serious infections	24	UPA 15mg	156	1							
	24	UPA 30mg	148	2							
	24	PBO to UPA 15mg	72	2							
	24	PBO to UPA 30mg	75	1							
Mortality	12	UPA 15mg	164	0							
	12	UPA 30mg	165	1							
	12	Placebo	169	0							
Mortality	24	UPA 15mg	156	1							
	24	UPA 30mg	148	0							
	24	PBO to UPA 15mg	72	0							
	24	PBO to UPA 30mg	75	0							
Withdrawal due to LOE	12	UPA 15mg	164	1					RR vs. PBO: 0.10	0.01-0.79	
	12	UPA 30mg	165	0							
	12	Placebo	169	10							
Withdrawal due to LOE	24	UPA 15mg	156	0							
	24	UPA 30mg	148	3							
	24	PBO to UPA 15mg	72	0							
	24	PBO to UPA 30mg	75	0							

Table 3A Results of study SELECT-COMPARE

SELECT-COMPARE												
NCT	NCT02629159											
						Estimated absolute difference in effect			Estimated Relative difference in effect			Description of methodology
Outcome	Follow-up (weeks)	Arm	N	Results	CI	Diff.	CI	P	HR/OR/RR	CI	P	
ACR50	12	UPA 15mg	651	45%								Statistical methods described in manuscript
	12	ADA	327	29%					16.1	9.9-22.3	<0.001	
	12	Placebo	651	15%					30.3	25.6-35.0	<0.001	
ACR50	26	UPA 15mg	651	54%								
	26	ADA	327	42%							<0.001	
	26	Placebo	651	21%							<0.001	
ACR50	48	UPA 15mg	651	49%		8.9 %	1.9%-17.1%		RR: 1.22	1.05-1.43		
	48	ADA	327	40%							<0.001	
HAQ-DI square mean change	12	UPA 15mg	651	-0.60								
	12	ADA	327	-0.49		-0.11	-0.18--0.03	<0.01				
	12	Placebo	651	-0.28								
HAQ-DI square mean change	48	UPA 15mg	651	-0.73								
	48	ADA	327	-0.60							<0.01	
	48	Upa to ADA	251	-0.58	-0.66--0.49							
	48	ADA to UPA	159	-0.73	-0.83--0.63							
HAQ-DI MCID < 0.22	48	UPA 15mg	651	62%		10.1 %	3.0%-18%		1.19	1.06-1.35		
	48	ADA	327	52%								
mTSS mean change from baseline	26	UPA 15mg	651	0.24								Linear extrapolation
	26	ADA	327	0.1								
	26	Placebo	651	0.92							<0.001	
mTSS mean change from baseline	48	UPA 15mg	651	0.28								Linear extrapolation
	48	ADA	327	0.39								
	48	Placebo	651	1.73							<0.001	
mTSS no progression	48	UPA 15mg	651	86%							P<0.001 vs PBO	
	48	ADA	327	88%		-2.1% vs ADA	-6.3%-2.4%		0.98	0.93-1.03		
	48	Placebo	651	74%								
Withdrawal due to AE	12	UPA 15mg	650	15								
	12	ADA	327	15								
	12	Placebo	652	10								
Withdrawal due to AE	26	UPA 15mg	650	23 (3.5%)								
	26	ADA	327	20 (6.1%)								
	26	Placebo	652	15 (2.3%)								
	48	UPA 15mg	1243 .3 PY	7.4	6.0-9.1	-3.70	-5.83--0.70		0.67	0.47-0.94		

Withdrawal due to AE	48	ADA	467.8 PY	11.1	8.3-14.6							
Serious infections	26	UPA 15mg	650	15 (1.8%)								
	26	ADA	327	5 (1.5%)								
	26	Placebo	652	5 (80.8%)								
Serious infections	48	UPA 15mg	1243.3 PY	4.1	3.1-5.4	-0.2	-1.85-2.57		0.95	0.57-1.60		
	48	ADA	467.8 PY	4.3	2.6-6.6							
Withdrawal due to LOE	14	UPA 15mg	651	0								
	14	ADA	327	0								
	14	Placebo	651	1								
Withdrawal due to LOE	26	UPA 15mg	651	126								
	26	ADA	327	77								
	26	Placebo	651	306								
Withdrawal due to LOE	48	UPA 15mg	651	126		-5.9%	-9.7%--0.9%		RR: 0.75	0.58-0.96		
	48	ADA	327	84								

Table 3A Results of study SELECT-MONOTHERAPY

SELECT-MONOTHERAPY												
NCT	NCT02706951											
						Estimated absolute difference in effect			Estimated Relative difference in effect			Description of methodology
Outcome	Follow-up (weeks)	Arm	N	Results	CI	Difference	CI	P	HR/OR/RR	CI	P	
ACR50	14	UPA 15mg	217	91 (42%)	35-49				RR vs csDMA RD: 2.83	1.98-4.04	p<0.0001	Statistical method described in manuscript
	14	UPA 30mg	215	112 (52%)	45-59						p<0.0001	
	14	csDM ARD	216	33 (15%)	11-20							
HAQ-DI square mean change	14	UPA 15mg	217	-0.65	-0.73- -0.57						p<0.0001	
	14	UPA 30mg	215	-0.73	-0.81- -0.64						p<0.0001	
	14	csDM ARD	216	-0.32	-0.41- -0.24							
HAQ-DI Minimum clinically important difference	14	UPA 15mg	217	140 (64.52%)					RR: 1.42	1.19-1.70		
	14	csDM ARD	216	98 (45.37%)								
Withdrawal due to AE	14	UPA 15mg	217	8					RR: 1.33	0.47-3.76		
	14	UPA 30mg	215	6								
	14	csDM ARD	216	6								
Serious infections	14	UPA 15mg	217	1					RR vs csDMA RD: 1.00	0.06-15.81		
	14	UPA 30mg	215	0								
	14	csDM ARD	216	1								
Withdrawal due to LOE	14	UPA 15mg	217	1(1%)					RR vs csDMA RD: 0.25	0.03-2.21		
	14	UPA 30mg	215	0								
	14	csDM ARD	216	4 (2%)								

Table 3A Results of study ORAL-SOLO

Oral SOLO												
NCT	NCT00814307											
						Estimated absolute difference in effect			Estimated Relative difference in effect			
Outcome	Follow-up	Arm	N	Results	CI	Diff.	CI	P	HR/OR/RR	CI	P	Description of methodology
ACR50	3 months	Tofa 5mg	243	31.1%					RR vs PBO: 2.54	1.53-4.23	p<0.001 *	Statistical method described in manuscript
	3 months	Tofa 10mg	245	36.8%							p<0.001 *	
	3 months	Placebo	122	12.5%								
HAQ-DI square mean change	3 months	Tofa 5mg	243	-0.50							p<0.001 *	
	3 months	Tofa 10mg	245	-0.57							p<0.001 *	
	3 months	Placebo	122	-0.19								
HAQ-DI change < 0.22	3 months	Tofa 5mg	243	60.8%					RR vs PBO: 1.40	1.12-1.76	p<0.001 *	
	3 months	Tofa 10mg	245	67.8%							p<0.001 *	
	3 months	Placebo	122	43.1%								
Withdrawal due to AE	3 months	Tofa 5mg	243	2					RR vs PBO: 0.20	0.04-1.02		
	3 months	Tofa 10mg	245	6								
	3 months	Placebo	122	5								
Withdrawal due to LOE	3 months	Tofa 5mg	243	1					RR vs PBO: 0.07	0.01-0.58		
	3 months	Tofa 10mg	245	1								
	3 months	Placebo	122	7								
mTSS	3 months	Tofa 5mg	243	NA								
	3 months	Tofa 10mg	245	NA								
	3 months	Placebo	122	NA								
Severe infections	3 months	Tofa 5mg	243	0								
	3 months	Tofa 10mg	245	1								
	3 months	Placebo	122	0								

6.2 Statistical methodology

As answering the clinical questions involved two comparators, and as head to head data for only one comparator (adalimumab) existed, indirect therapy comparison was undertaken for the other (tofacitinib). Upadacitinib was studied head to head vs. adalimumab in the SELECT-COMPARE trial.

All relative measures estimated were done on risk ratios, that were also used in computations of absolute effects.

Direct comparison; upadacitinib vs. adalimumab

For the outcomes; ACR50, discontinuation due to loss of efficacy and HAQ-DI (improvement ≥ 0.22) relative effects were estimated using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in fixed effects models in RevMan 5.3 (see Forest plots included in appendix 6.3).

Absolute effects, defined as risk-difference assuming comparator event rate were calculated using the estimated risk ratio from the analysis in the following formula:

- $RD = ACR * (RR - 1)$, where RD is risk difference, ACR is the event rate for the relevant outcome for adalimumab patients and RR is the risk ratio estimated as described above

The estimated 95% confidence interval for RD was computed by inserting the low and high confidence limit estimated using the Mantel-Haenszel risk ratio 95% confidence intervals in the formula for RD.

For the outcomes; discontinuation due to adverse events and serious infections relative effects were estimated using the methodology used by Lannoy et al. 2008(7) to produce Rate Ratios and 95% confidence intervals given data in terms of rates per 100 patient years.

- Rate ratio (RR) was estimated directly as: $\text{rate (UPA)} / \text{rate (ADA)}$
- Number of events were estimated as: $(\text{rate} / 100 \text{ patient years}) * \text{patient years}$
- $SD(\ln(RR))$ was estimated as: $((1/\text{events(UPA)}) + (1/\text{events(ADA)}))^{0.5}$
- Subsequently 95% confidence limits were computed as: $\exp(\ln(RR) - 1.96 * (SD(\ln(RR))))$

Indirect comparison; upadacitinib vs. tofacitinib

The systematic literature review found no head to head studies for upadacitinib vs. tofacitinib. Therefore, indirect therapy comparison had to be considered. Effects for upadacitinib vs. placebo has been studied in the SELECT-MONOTHERAPY study, whereas the effects of tofacitinib vs. placebo has been studied in the ORAL-SOLO study.

Relative effects were subsequently performed as an indirect therapy comparison with placebo as common comparator in the following steps:

- Risk Ratio to placebo for upadacitinib using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in fixed effects models in RevMan 5.3 (see Forest plots included in appendix 6.3)
- Risk Ratio to placebo for upadacitinib using the Mantel-Haenszel risk ratio with 95% confidence intervals in fixed effects models in RevMan 5.3 (see Forest plots included in appendix 6.3)
- Estimating the upadacitinib risk ratio to tofacitinib using the methodology developed by Bucher et. al. 1997(14)

To develop 95% confidence limits around the estimated risk ratio, the SE was estimated using the SEs from the pairwise meta-analysis using the following formula:

- $\ln(RR_{\text{indirect}}) = \ln(RR_{\text{UPA}}) - \ln(RR_{\text{TOFA}})$
- $\ln(SE_{(x)}) = (\ln(CI_{\text{high}}(X)) - \ln(CI_{\text{low}}(X))) / 2 * 1.96$, for each of the comparators
- $CI_{\text{low indirect}} = \text{EKSP}(\ln(RR_{\text{indirect}}) - 1.96 * \sqrt{\ln(SE_{\text{UPA}})^2 + \ln(SE_{\text{TOFA}})^2})$ and;
 $CI_{\text{high indirect}} = \text{EKSP}(\ln(RR_{\text{indirect}}) + 1.96 * \sqrt{\ln(SE_{\text{UPA}})^2 + \ln(SE_{\text{TOFA}})^2})$

Absolute effects were estimated using the following formula:

- $RD_{\text{indirect}} = ACR * (RR_{\text{indirect}} - 1)$, where RD is risk difference, ACR is the event rate for the relevant outcome in the ORAL-SOLO for tofacitinib patients and RR_{indirect} is the risk ratio estimated as described above

6.3 Forest plots from RevMan 5.3

Upadacitinib vs. adalimumab, 48 weeks

Figure 6.3.1: Forest plot ACR50, UPA vs. ADA, 48 week

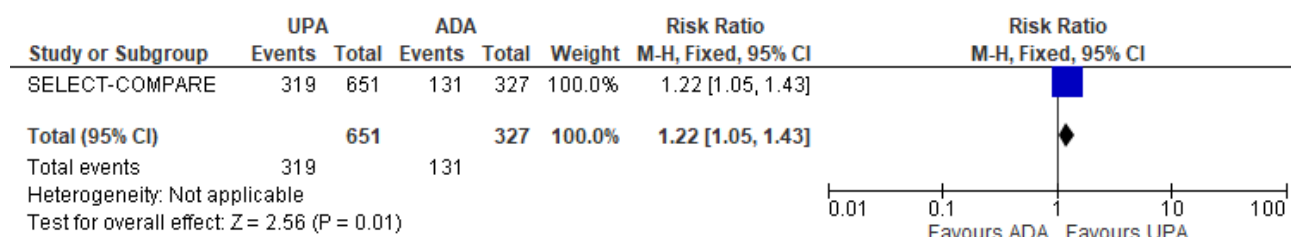


Figure 6.3.2: Forest plot discontinuation due to lack of efficacy, UPA vs. ADA, 48 week

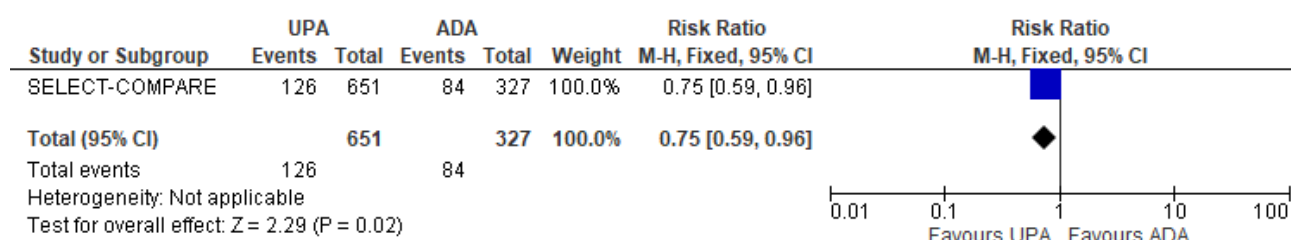


Figure 6.3.3: Forest plot HAQ-DI (improvement ≥ 0.22), UPA vs. ADA, 48 week

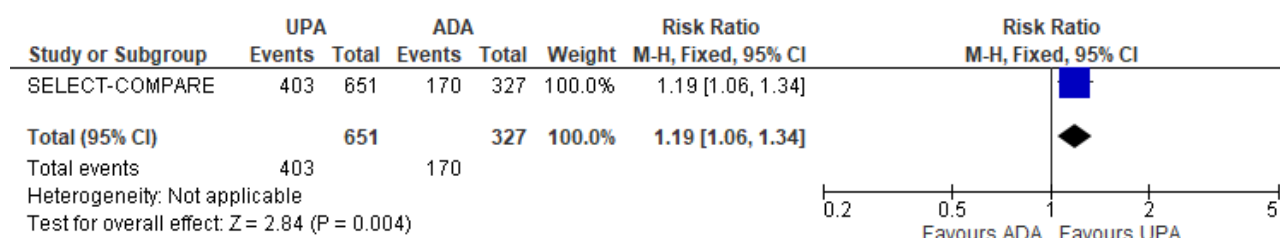
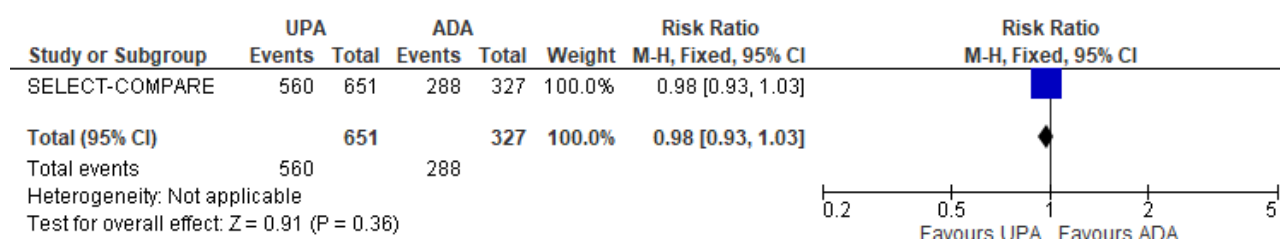


Figure 6.3.4: Forest plot mTSS, UPA vs. ADA, 48 week



Upadacitinib vs placebo, 14 weeks

Figure 6.3.5: Forest plot ACR50, UPA vs. PBO, 14 week

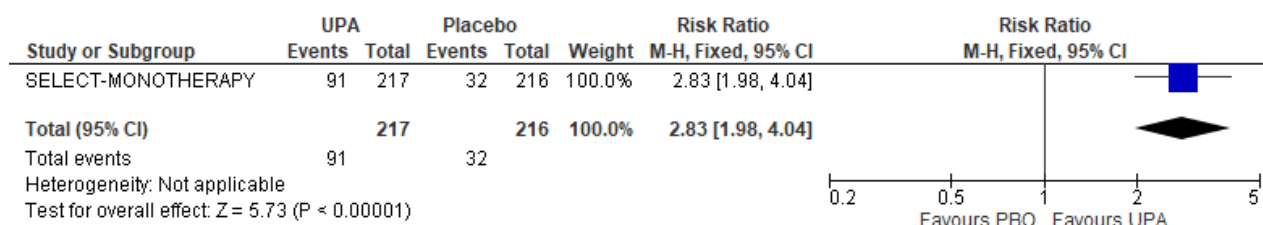


Figure 6.3.6: Forest plot Discontinuation due to adverse events, UPA vs. PBO, 14 week

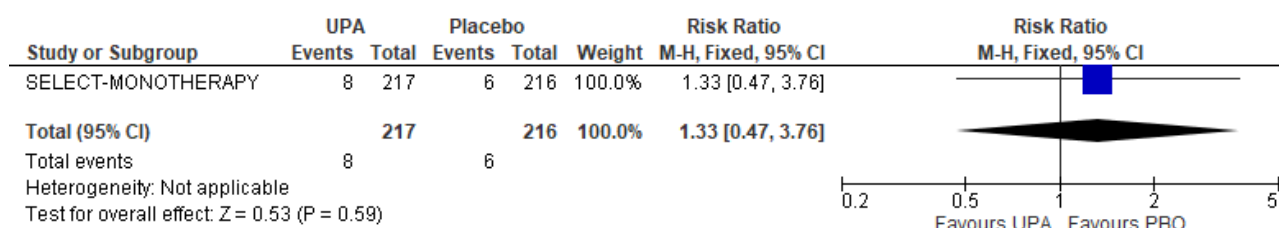


Figure 6.3.7: Forest plot Discontinuation due to lack of efficacy, UPA vs. PBO, 14 week

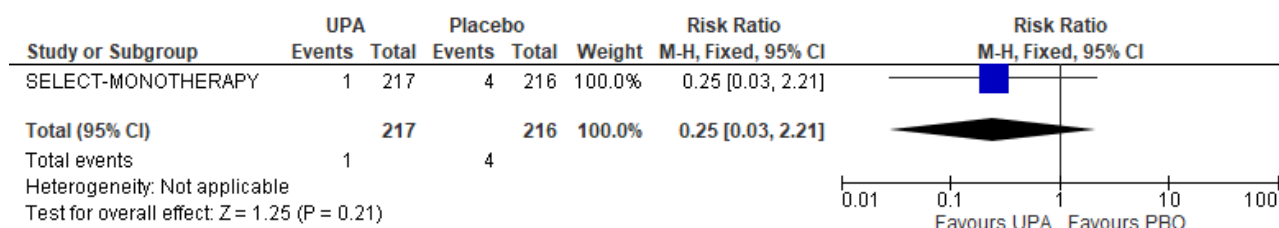


Figure 6.3.8: Forest plot HAQ-DI (improvement ≥ 0.22), UPA vs. PBO, 14 week

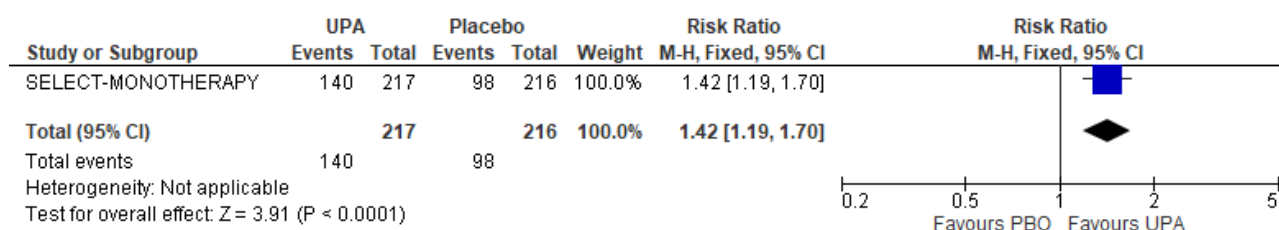
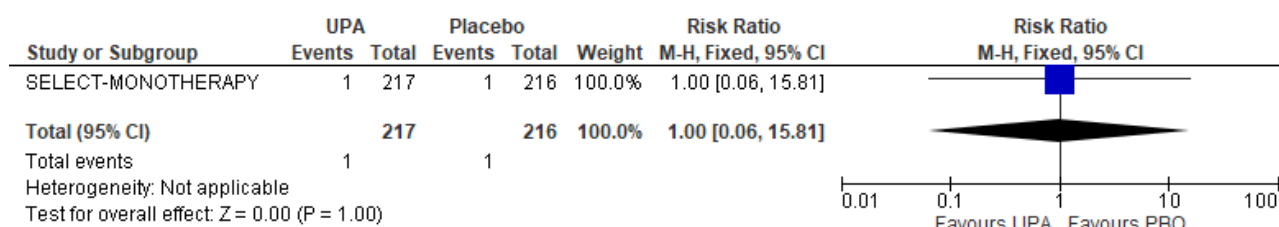


Figure 6.3.9: Forest plot serious infections, UPA vs. PBO, 14 week



Tofacitinib vs placebo, 12 weeks

Figure 6.3.10: Forest plot ACR50, TOFA vs. PBO, 12 week

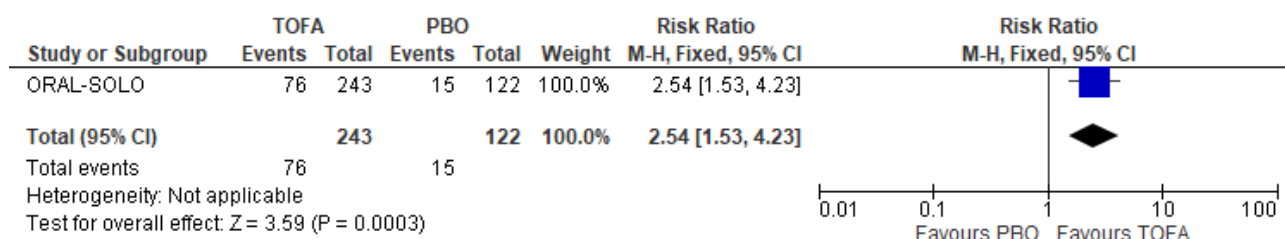


Figure 6.3.11: Forest plot Discontinuation due to adverse events, TOFA vs. PBO, 12 week

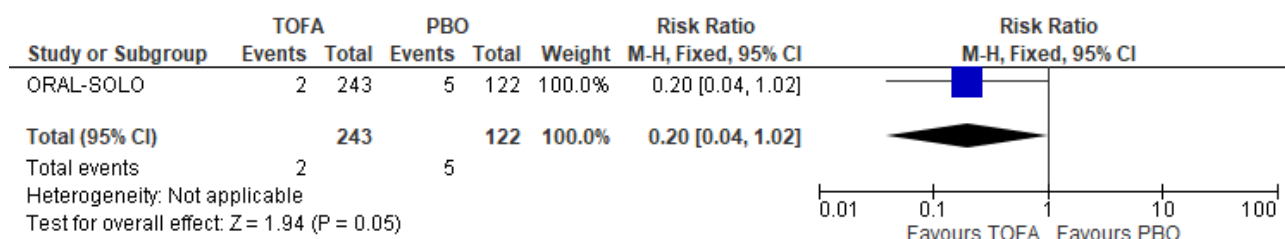


Figure 6.3.12: Discontinuation due to lack of efficacy, TOFA vs. PBO, 12 week

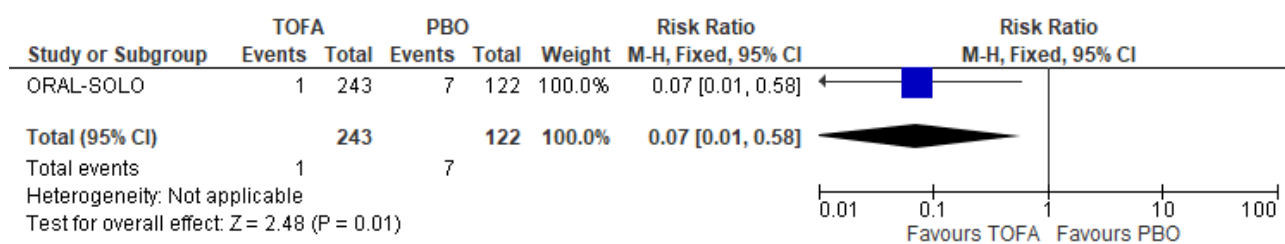
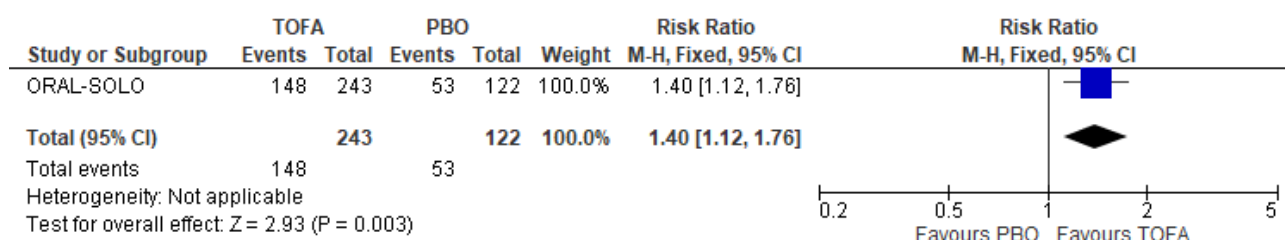


Figure 6.3.13: Forest plot HAQ-DI (improvement ≥ 0.22), TOFA vs. PBO, 12 week



6.4 Results per PICO

Table A4.1. Results referring to clinical question 1: “What is the value of upadacitinib in combination with csDMARD compared to adalimumab in combination with csDMARD for therapy naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?”, 48-week data

Outcome	Studies	Methodology (FE/RE)	UPA/ADA RR			Absolute difference (AD) assuming eventrate from ADA trials			Event rate ADA
			RR	CI_low	CI_high	AD	CI_low	CI_high	
ACR50	SELECT-COMPARE	FE	1.22	1.05	1.43	8.9%	1.9%	17.1%	40.1%
DIS_AE	SELECT-COMPARE	Lannoy	0.67	0.47	0.94	-3.70	-5.83	-0.70	11.10
DIS_LOE	SELECT-COMPARE	FE	0.75	0.59	0.96	-5.9%	-9.7%	-0.9%	23.5%
TSS	SELECT-COMPARE	FE	0.98	0.93	1.03	-2.1%	-6.3%	2.4%	88.0%
HAQ-DI (MCID >0.22)	SELECT-COMPARE	FE	1.19	1.06	1.35	10.1%	3.0%	18.0%	52.0%
SI	SELECT-COMPARE	Lannoy	0.95	0.57	1.60	-0.20	-1.85	2.57	4.30

Table A4.3. Results referring to clinical question 3: “What is the value of upadacitinib in monotherapy to tofacitinib mono-therapy therapy naïve patients with moderate to severe rheumatoid arthritis?”, 14-12 week data

Outcome	UPA/Placebo RR			TOFA/placebo RR			UPA/TOFA RR			Absolute difference (AD) assuming event rate from TOFA trials			Event rate TOFA
	RR	CI_L	CI_H	RR	CI_L	CI_H	RR	CI_L	CI_H	AD	CI_L	CI_H	
ACR50	2.83	1.98	4.04	2.54	1.53	4.23	1.11	0.60	2.07	3.5%	-12.6%	33.5%	31.3%
DIS_AE	1.33	0.47	3.76	0.20	0.04	1.02	6.61	0.96	45.55	4.6%	0.0%	36.7%	0.8%
DIS_LOE	0.25	0.03	2.21	0.07	0.01	0.58	3.47	0.17	70.97	1.0%	-0.3%	28.8%	0.4%
HAQ-DI (imp. ≥0.22)	1.42	1.19	1.70	1.40	1.12	1.76	1.01	0.76	1.35	0.9%	-14.5%	21.4%	60.9%
SI	1.00	0.06	15.81	-	-	-	Na	Na	Na	Na	Na	Na	0.0%

6.5 EPAR upadacitinib

Please see: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_da.pdf

Medicinrådets protokol for vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	8. januar 2020
Dokumentnummer	67969
Versionsnummer	1.1

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 ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 8. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Upadacitinib	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Klinisk spørgsmål 3	7
5.4	Klinisk spørgsmål 4	7
5.5	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Rinvoq
Generisk navn	Upadacitinib
Firma	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
ATC-kode	Ikke tildelt endnu
Virkningsmekanisme	Upadacitinib er en selektiv JAK inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3.
Administration/dosis	15 mg administreres oralt én gang dagligt.
Forventet EMA-indikation	Upadacitinib is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Upadacitinib may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

2 Forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	<i>Biologisk disease modifying antirheumatic drug</i>
CRP:	<i>C-reaktivt protein</i>
csDMARD:	<i>Konventionelt syntetisk disease modifying antirheumatic drug</i>
DANBIO:	<i>Dansk reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase</i>
DMARD:	<i>Disease modifying antirheumatic drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
JAK:	<i>Janus kinase</i>
MTX:	<i>Methotrexat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
TNF:	<i>Tumor nekrosis faktor</i>
tsDMARD:	<i>Targeteret syntetisk disease modifying antirheumatic drug</i>
TSS:	<i>Total sharp score</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af upadacitinib som mulig standardbehandling af patienter med kronisk leddegigt. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende upadacitinib modtaget den 23. oktober 2019.

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

4 Baggrund

Kronisk leddegigt er en systemisk og progredierende sygdom [1], der er karakteriseret ved inflammation i led og lednære strukturer, og kan medføre leddestruktion. Sygdommen er karakteriseret ved ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne, og en betydelig del af patienterne bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre ekstraartikulære manifestationer og er forbundet med øget mortalitet, især pga. arteriosklerose og lungeinvolvering. Ætiologien er multifaktoriel, hvor genetik (visse vævstyper) og miljøfaktorer (f.eks. tobaksrygning) spiller en rolle.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, hvilket er kriterier, som er defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [2]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, autoimmun serologi, akut fase respons og symptomvarighed.

Kronisk leddegigt forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populations-baseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000 og højest hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [4].

4.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling, men tidlig behandling kan bremse sygdommen og bedre prognosen. Behandlingen er principielt livslang og består af immunhæmmende medicin, der er delt op i symptom-lindrende behandling (smertestillende behandling (NSAID)) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)). Tidlig og målrettet behandling er vigtig for at forebygge leddestruktion. Behandlingen er en specialstopgave, varetaget af reumatologer.

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

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2018 registreret 22.724 patienter i behandling for kronisk leddegigt, hvoraf ca. 5.700 var i behandling med bDMARDs/tsDMARDs [5]. De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs/tsDMARDs. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Et nyligt studie baseret på data fra DANBIO [6] viser, at 19 % af patienter med kronisk leddegigt var i biologisk monoterapi (ca. 1.100 patienter). Af disse var 70 % (ca. 770 patienter) initieret på monoterapi med bDMARDs, og ca. 30 % (ca. 330 patienter) har tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

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

4.2 Upadacitinib

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

Den anbefalede daglige dosis er 15 mg.

5 Kliniske spørgsmål

Protokollen indeholder fire kliniske spørgsmål, da patientpopulationen defineret i EMAs indikation i dansk klinisk praksis opdeles i fire subpopulationer. Der skelnes mellem behandlingsnaive patienter (der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs/tsDMARDs og skal starte på en af disse) og behandlingserfarne patienter (der tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs og skal skifte til en anden), samt mellem kombinationsterapi og monoterapi.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet.

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Adalimumab, subkutan 40 mg hver anden uge.

Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af behandlingsnaive patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs.

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Adalimumab, subkutan 40 mg hver anden uge. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

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

Population

Patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som endnu ikke har modtaget bDMARDs/tsDMARDs, og hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Tofacitinib, oralt 5 mg to gange pr. dag. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for monoterapi af behandlingsnaive patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs, hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Tofacitinib, oralt 5 mg to gange pr. dag. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddel-rekommandation for monoterapi af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft den 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode, og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever respons	15 procentpoint	7,5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Andel patienter der oplever alvorlige infektioner	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	Ikke relevant
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandling	10 procentpoint	5 procentpoint
Total Sharp Score, TSS	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter uden progression	10 procentpoint	5 procentpoint
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever respons	15 procentpoint	7,5 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

ACR50: Fagudvalgets primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, lægens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, HAQ-DI-score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 %'s forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkeligt for at definere respons, hvorimod en 20 %'s forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons. ACR50 indgår desuden som kritisk effektmål i behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. Fagudvalget har ikke kendskab til en defineret klinisk relevant forskel for effektmålet, men vurderer, at en forskel på 15 procentpoint i andelen af patienter, der opnår ACR50, er klinisk relevant, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Bivirkninger

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser: Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål 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 procentpoint mellem grupperne, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Alvorlige infektioner: Udover behandlingsophør grundet uønskede hændelser ønskes antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 procentpoint, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

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

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 behandling. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er 10 procentpoint, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Total Sharp Score (TSS): Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [13]. Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression, dvs. fravær af radiologiske ændringer [14]. Der er dog ikke konsensus om, hvor stor en andel af patienterne der skal undgå progression, før det er klinisk relevant. For patienter i standardbehandling forventes ca. 80 % at være uden progression i løbet af et år [15], og fagudvalget finder derfor, at en forskel på 10 procentpoint mellem to behandlinger er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

HAQ-DI: HAQ-DI er et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [16]. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 15 procentpoint i antal patienter, der oplever en signifikant ændring, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. En signifikant ændring er defineret som et fald eller forbedring i HAQ-DI-score på $\geq 0,22$ fra baseline [17].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs European public assessment report(s) (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor upadacitinib er sammenlignet direkte med adalimumab (klinisk spørgsmål 1-2) eller tofacitinib (klinisk spørgsmål 3-4).

Klinisk spørgsmål 1

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål af klinisk spørgsmål 1:

- Fleischmann et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III , Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
- Fleischmann et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019.

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier til at besvare klinisk spørgsmål 1. Dog skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Klinisk spørgsmål 2

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af upadacitinib og adalimumab til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af upadacitinib og adalimumab. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af upadacitinibs effekt og efter primærstudier af effekten af adalimumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 3 og 4

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af upadacitinib og tofacitinib til at besvare klinisk spørgsmål 3 og 4.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af upadacitinib og tofacitinib. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af upadacitinibs effekt og efter primærstudier af effekten af tofacitinib. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) ekskluderes. Ligeledes 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.

7 Databehandling og analyse

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

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

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præ-specificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

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

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

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

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

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Hvis der anvendes metaanalyser, både ved indirekte og direkte sammenligninger ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksom på, at der for nogle af populationerne i de kliniske spørgsmål kan være problemer med at fremskaffe data. I disse tilfælde vil fagudvalget forholde sig til, om det er muligt at ekstrapolere fra de populationer, hvor der er data.

9 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [Internet]. Sundhed.dk. 2016 [cited 2018 Jan 9]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Vol. 1. 2017.
5. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2018. 2019.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, Østergaard M, Jensen J, Zanjani L, Laursen T, Butt S, Dam MY, Lindegaard HM, Espesen J, Hendricks O, Kumar P, Kincses A, Larsen LH, Andersen M, Nørgaard EK, Jensen D V., Grydehøj J, Unger B, Dufour N, Sørensen V, Vildhøj S, Hansen IMJ, Raun J, Krogh NS, Hetland ML. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
12. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt. 2019;(April):1–14.
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van LHD, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Brooks P, Brown A, Matucci-cerinic M, Choi H, Combe B, Wit M De, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel N, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Heijde D Van Der, Verstappen S, White B. American College of Rheumatology / European League

Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(3):404–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292833>

14. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, Houben H, Griffiths B, Edmonds J, Bresnihan B, Boonen A, van der Linden S. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 Apr;46(4):913–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953967>
15. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, Poulsen UE, Espesen J, Schlemmer A, Graudal N, Kollerup G, Jensen DV, Madsen OR, Grintborg B, Christensen T, Lindegaard H, Bøhme W, Hansen A, Andersen AR, Hetland ML. Which Factors Influence Radiographic Progression During Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Clinical Practice? Results from 930 Patients with Rheumatoid Arthritis in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 Dec 1;41(12):2352 LP-2360. Available from: <http://www.jrheum.org/content/41/12/2352.abstract>
16. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Aug 15;53(4):536–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082630>
17. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* [Internet]. 1993 Jun 14;153(11):1337–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410110045008>
18. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa J V, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, Durez P, Ostor A, Li Y, Song I-H. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;annrheumdis-2019-215764.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder) Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet: Jeppe Schultz Christensen

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	8. januar 2020	Komparator i klinisk spørgsmål 3 og 4 ændret konsekvent til tofacitinib. Behandlingsophør grundet bivirkninger ændret konsekvent til behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

12 Bilag 1

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	Arthritis, Rheumatoid[MeSH Major Topic]	Termer for indikation
2	rheumatoid arthriti*[Title] OR reumatoid arthriti*[Title] OR RA[Title]	
3	#1 OR #2	
4	upadacitinib[nm]	Termer for lægemidler
5	upadacitinib[Title/Abstract] OR Rinvoq*[Title/Abstract] OR ABT-494[Title/Abstract]	
6	Adalimumab[MeSH Major Topic]	
7	adalimumab[Title/Abstract] OR Humira*[Title/Abstract] OR "ABP 501"[Title/Abstract]	
8	tofacitinib[nm]	
9	tofacitinib[Title/Abstract] OR Xeljanz*[Title/Abstract] OR CP-690-550[Title/Abstract] OR CP-690550[Title/Abstract] OR CP690,550[Title/Abstract] OR CP690550[Title/Abstract]	
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	
11	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo [tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Filter til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg
12	#3 AND #10 AND #11	Kombination af indikation, lægemidler og RCT filter
13	Case Reports[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Guideline[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] OR Meta-Analysis[Publication Type]	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
14	case report[Title] OR review[Title] OR meta-analysis[Title] OR animal[Title]	
15	#12 NOT (#13 OR #14)	Endeligt resultat

Feltkoder:

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only	Termer for indikation
2	((rheumatoid OR reumatoid) NEXT arthritis):ti OR RA:ti	
3	#1 OR #2	
4	(upadacitinib OR Rinvoq* OR ABT494 OR "ABT 494"):ti,ab,kw	Termer for lægemidler
5	(adalimumab OR Humira*):ti,ab,kw	
6	(tofacitinib OR tasocitinib or Xeljanz* OR Jaquinus* OR "CP 690 550" OR "CP 690550" OR "CP690,550" OR CP690550):ti,ab,kw	
7	#4 OR #5 OR #6	Kombination af indikation og lægemidler
8	#3 AND #7	
9	("conference abstract" OR review OR meta-analysis):pt	
10	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
11	NCT*:au	
12	#9 OR #10 OR #11	
13	#8 NOT #12	
14	Embase:an NOT Pubmed:an	Identifikation af poster, der kommer fra Embase
15	#13 AND #14 (Limit til Trials)	Endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

so: source

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type