

# Medicinrådets vurdering vedrørende upadacitinib til behandling af rygsøjlegigt - ankyloserende spondylitis



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	14. december 2022
-------------------------	-------------------

<b>Dokumentnummer</b>	157073
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

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



# 1. Medicinrådets konklusion

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

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

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

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

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

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



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

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



**TNF:** *Tumor necrosis factor*

**VTE:** Venøs tromboemboli



## 3. Introduktion

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

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

De(t) kliniske spørgsmål er:

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

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

### 3.1 Rygsøjlegigt

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

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

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

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





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

## 3.2 Upadacitinib

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

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

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

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

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

## 3.3 Nuværende behandling

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

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

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



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

Følgende lægemidler anvendes i dag til behandling af AS:

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

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

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

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

## 4. Metode

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



## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske spørgsmål er:

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

#### 5.1.1 Litteratur

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

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



**Table 5.1. Overview of studies**

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

### SELECT-AXIS 1

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



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

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

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

### COAST-V

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

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

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

### ATLAS

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

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

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

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



### M03-606

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

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

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

### DANISH

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

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

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

### Huang et al.

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

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

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

**Tabel 5.2. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier**

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

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



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

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

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

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

§§ ultra sensitive CRP.

⌘ hs-CRP

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

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

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

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

### 5.1.3 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

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

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

#### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

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

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

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

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

### Konklusion

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

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

### Sygdomsaktivitet

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

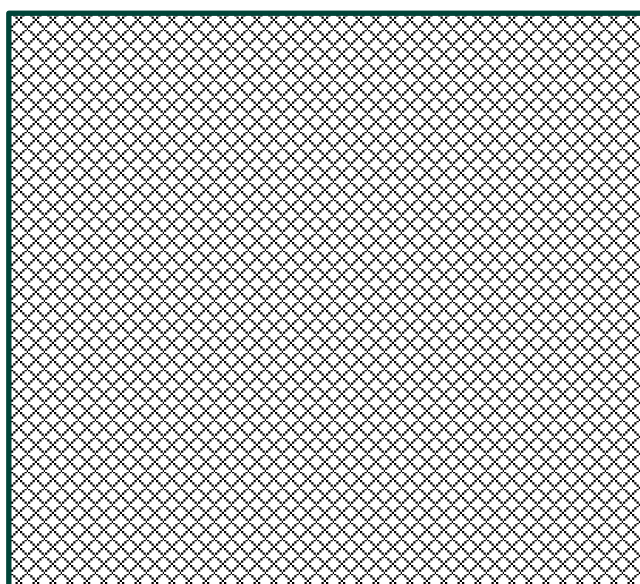
### ASAS40

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

Efter 12 ugers behandling opnåede ■ ud af 93 patienter (■) ASAS40 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet for ■ ud af 94 patienter (■) i placebo-armen. Ved behandling med adalimumab opnåede samlet 217 ud af 527 patienter (41 % (95 % CI: 37 % - 45 %)) i de inkluderede studier ASAS40, hvilket var tilfældet for 39 ud af 309 patienter (13 % (95 % CI: 9 %; 17 %)) i placebo-armene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 1 nedenfor.

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

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



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

#### BASDAI50

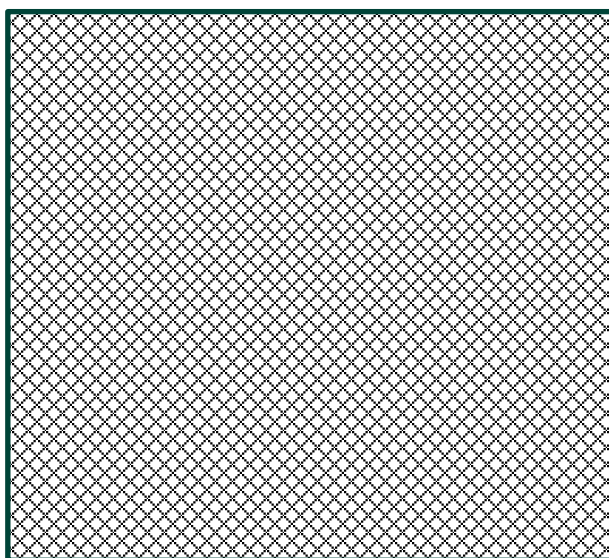
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) er rapporteret af patienten selv og bruges til at vurdere sygdomsaktivitet på seks parametre: træthed, rygsmerter, ledsmerter, enthesitis (inflammation, hvor en sene eller et ligament fæstnes til en knogle), varighed af morgenstivhed og sværhedsgrad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

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

Efter 12 ugers behandling opnåede [redacted] BASDAI50 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet [redacted] i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab opnåede 221 af 462 patienter (48 % (95 % CI: 43 %; 52 %) BASDAI50, hvilket var tilfældet for 42 ud af 249 patienter (17 % (95 % CI: 13 %; 22 %) i placeboarmene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 2 nedenfor.

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

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



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

#### ASDAS < 2,1

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

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

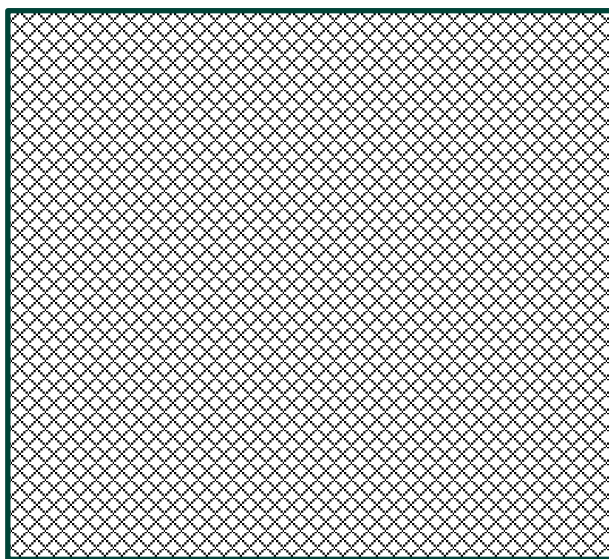
██████████ opnåede ASDAS < 2,1 i upadacitinib 15 mg-armen, hvilket var tilfældet for ██████████ i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab opnåede 104 ud af 319 patienter (34 % (95 % CI: 26 %; 44 %)) ASDAS < 2,1, hvilket var tilfældet for 31 ud af 202 patienter (15 % (95 % CI: 11 %; 21 %)) i placeboarmen. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 3 nedenfor.

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



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

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



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

#### Samlet for effektmålet sygdomsaktivitet

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

#### Bivirkninger

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

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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

██████████ i upadacitinib 15 mg-armen ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, hvilket var tilfældet for ██████████ i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab ophørte 7 ud af 500 patienter (1,4 % (95 % CI: 0,7 %; 3 %) behandlingen på grund af uønskede hændelser, hvilket var tilfældet for 3 ud af 293 patienter (1 % (95 % CI: 0,3 %; 3 %) i placebo-armen.

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

### Alvorlige infektioner

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

██████████ patienter oplevede alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib 15 mg eller placebo i SELECT-AXIS 1. I studierne af adalimumab oplevede 1 ud af 229 (0,4 % (95 % CI: 0,0 %; 2,4 %)) patienter alvorlige infektioner med adalimumab, mens ingen ud af 115 patienter (0,0 % (95 % CI: 0,0 %; 3,2 %)) i placeboarmen oplevede alvorlige infektioner.

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

### Gennemgang af bivirkningsprofil

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

#### *Upadacitinib*

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

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

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

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

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

#### *Adalimumab*

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

#### **Øvrige overvejelser vedr. risiko for bivirkninger ved JAK-hæmmere**

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

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

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

#### Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

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

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

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

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

### **Livskvalitet**

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

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

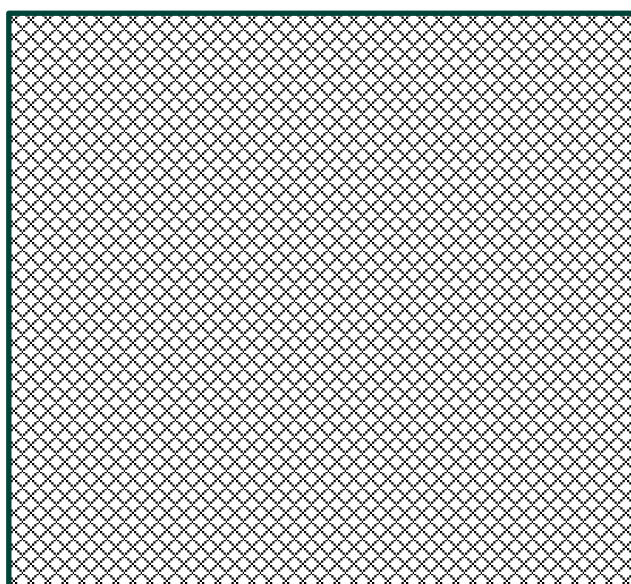
### **Behandlingsophør grundet manglende effekt**

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

Andelen af patienter, der ophørte behandling var [redacted] ved behandling med upadacitinib, hvilket var tilfældet for [redacted] i placeboarmen. Ved behandling med adalimumab ophørte 11 ud af 500 patienter (2 % (95 % CI: 1 %; 4 %) behandlingen, hvilket var tilfældet for 10 ud af 293 patienter (3 % (95 % CI: 1%; 9%) i placeboarmene. Den absolutte forskel mellem upadacitinib og adalimumab er vist i Figur 4 nedenfor.

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

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



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

## 5.2 Andre overvejelser

### 5.2.1 Effekt og sikkerhed af upadacitinib hos biologisk behandlingserfarne patienter

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

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

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

## Baselinekarakteristika

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

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

### Effekt

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

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

### **Bivirkninger**

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

Andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser var 1,4 % ved behandling med placebo, mens ingen patienter, der modtog upadacitinib ophørte behandling på grund af uønskede hændelser. Andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser var 2,8 % ved behandling med upadacitinib vs. 0,5 % ved behandling med placebo. Forskellen var ikke statistisk signifikant (2,4 % (95 % CI: -0,1; 4,8)). 5 patienter (2,4 %) oplevede alvorlige infektioner ved behandling med upadacitinib, mens ingen patienter oplevede alvorlige infektioner ved behandling med placebo (absolut forskel: 2,4 % (95 % CI: 3,2; 44)).

### **Samlet for biologisk behandlingserfarne patienter**

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

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

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

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



### 5.3 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

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

## 6. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.

## 7. Referencer

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

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

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

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

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

## 8. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

#### Sammensætning af fagudvalg

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

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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

## 9. Versionslog

### Versionslog

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