

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til
behandling av aktiv ankyloserende
spondylitt (AS) hos voksne pasienter
som har respondert utilstrekkelig på
konvensjonell behandling

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

30-07-2021

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Rinvoq (upadacitinib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Rinvoq i henhold til bestilling (ID2020_081 upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling), og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Rinvoq til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Den generelle kliniske effekten av Rinvoq ved behandling av AS hos den aktuelle pasientpopulasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Rinvoq er en JAK-hemmer og et nytt alternativ til behandlingen av AS som vil kunne øke utvalget av de pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas at Rinvoq ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved AS i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) i norsk klinisk praksis

NSAIDs og glukokortikoider utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende lindringen. Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARDs), TNF-hemmere og interleukinhemmere, anbefales dersom to ulike NSAIDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske (b) og målrettede syntetiske (ts) DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som medisinsk likeverdige. Det foreligger et LIS-anbud på biologiske DMARDs til behandling av AS, og Rinvoq vil kunne inngå i dette anbudet.

Effektdokumentasjon

Effekten av Rinvoq hos pasienter med aktiv AS som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling er hovedsakelig dokumentert gjennom SELECT AXIS-1, hvor Rinvoq ble sammenlignet mot placebo. Denne studien inngår i nettverksmetaanalyser (NMA) sammen med de legemidlene som er godkjent for bruk i norsk klinisk praksis. Innsendte NMA-er viser at Rinvoq ikke er dårligere enn dagens anbudsvinner, Hyrimoz (adalimumab). Gitt begrensede nettverk for noen av effektparameterene (f.eks. BASDAI50) og de tilhørende brede konfidensintervallene i NMA-ene, bør relative forskjeller på effektparameterne mellom behandlingene tolkes med forsiktighet. Det er ikke gjort sammenligninger av sikkerhetsdata, og langtidseffektdata mangler.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av Rinvoq. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

LIS-anbud

Spesialistgruppen vil vurdere om upadacitinib kan inngå i LIS TNF BIO-anbudet. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 ANKYLOSERENDE SPONDYLITT (AS)	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV ANKYLOSERENDE SPONDYLITT	9
1.4.1 <i>Behandling med upadacitinib</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
AVSLUTTENDE MERKNADER	18
REFERANSER.....	19
APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK	33
STUDIESELEKSJON.....	37
INKLUDERTE STUDIAR	39
DATAUTTREKK	56
KVALITETSVURDERING	57
<i>LEGEMIDDELVERKETS VURDERING</i>	57
INDIREKTE SAMANLIKNINGAR	58
STUDIEDESIGN	60
EFFEKTDATA.....	65
METODE	67

RESULTAT	71
OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	78
APPENDIKS 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	79

LOGG

Bestillings-ID:	ID2020_081 upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Abbvie
Preparat:	Rinvoq
Virkestoff:	Upadacitinib
Indikasjon:	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.
ATC-nr:	L04AA44
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-12-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	10-02-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-05-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-05-2021
Rapport ferdigstilt:	30-07-2021
Saksbehandlingstid:	226 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Solveig Bryn Tove Ragna Reksten

ORDLISTE

ACR	American College of Rheumatology
anti-TNF	Anti-tumornekrosefaktor (antistoff)
anti-IL17	Anti-interleukin 17 (antistoff)
AS	Ankyloserende spondylitt
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARDs	Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
bDMARD-IR	Utilstrekkelig respons for tidligere DMARDs
CRP	C-reaktivt protein
csDMARDs	Konvensjonelle syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
JAK	Januskinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler
NMA	Nettverksmetaanalyse
NSAIDs	Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler
NSAID-IR	Utilstrekkelig respons for tidligere NSAIDs
NRS	Numeric Rating Scale
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARDs	Måltrettede (targeted) syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenklete metodevurderingen omhandler upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av upadacitinib sammenlignet med placebo og adalimumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([ID2020_081](#)).

Upadacitinib fikk opprinnelig markedsføringstillatelse for behandling av aktiv revmatoid artritt desember 2019. Denne vurderingen omfatter følgende indikasjonsutvidelse: *Upadacitinib er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling* (desember 2020) (1).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av upadacitinib til behandling av AS hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF (LIS).

1.2 ANKYLOSERENDE SPONDYLITT (AS)

Ankyloserende spondylitt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men perifere ledd kan også rammes (2). Sykdommen kjennetegnes først og fremst ved morgenstivhet i ryggen og avtagende plager utover dagen samt bedring ved fysisk aktivitet. Tilstanden innebærer også økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til ben (entesitt). Diagnosen baseres på en samlet vurdering av sykehistorie, kliniske funn, laboratorieprøver og bildediagnostikk. Nittifem prosent av pasientene har HLA-B27 vevstype, men definitiv AS foreligger ikke før det påvises røntgenologisk artritt i iliosakralledd. Da denne forandringen forekommer senere i sykdomsforløpet (i gjennomsnitt 5 år) stilles diagnosen ofte sent (3).

Sykdommen er hyppigst hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis før 40 års alder. Alvorlighetsgraden ved AS varierer betydelig fra minimale plager til invaliditet (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Prevalens av AS i Norge er omtrent 0,15-0,5 % (4); dette utgjør om lag 7 500 - 25 000 pasienter. Sykdommen debuterer oftest i 18-35 års alderen og omkring 80 % av pasientene er menn (2). Ifølge tall hentet fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) brukte ca. 66 % av pasienter med AS eller en annen aksial spondyloartritt et biologisk legemiddel i 2019 (4). AbbVie anslår at mellom 350 og 1 500 pasienter med AS er forventet å bruke upadacitinib de fem neste årene. Legemiddelverket har ikke validert AbbVies estimater på pasientantall, men synes det er rimelig å anta at upadacitinib ikke vil utvide

bruken av biologiske legemidler ved AS i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom AbbVie dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av upadacitinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV ANKYLOSERENDE SPONDYLITT

1.4.1 Behandling med upadacitinib

Indikasjoner:

Ankyloserende spondylitt: Upadacitinib er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Revmatoid artritt: Upadacitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Psoriasisartritt: Upadacitinib er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Det er kun indikasjonen ankyloserende spondylitt som er relevant for denne metodevurderingen, og de to andre (revmatoid artritt og psoriasisartritt) omtales derfor ikke noe nærmere i denne metodevurderingen.

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinaser (JAK). I humane cellulære assay hemmer upadacitinib fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som har signalvei via par av JAK2. JAK formidler signaler fra en rekke cytokiner og vekstfaktorer, og er derfor viktig blant annet i regulering av inflammasjon og immunrespons. En hemming av JAK vil bremse aktiveringen av intracellulære signalveier og redusere inflammasjonsprosessen.

Dosering

Upadacitinib gis som tabletter. Anbefalt dose er 15 mg én gang daglig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studier på upadacitinib er øvre luftveisinfeksjoner, bronkitt, kvalme, økt kreatinfosfokinase (CPK) i blod og hoste. De mest vanlige alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, hvor de hyppigste rapporterte alvorlige infeksjonene inkluderer lungebetennelse og cellulitt. Sikkerhetsprofilen som er observert hos pasienter med aktiv AS samsvarer med sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med revmatoid artritt.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til godkjent preparatomtale for Rinvoq (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Formålet med behandling av AS er å lindre symptomene og dempe/bremse sykdomsaktiviteten. Egenaktivitet er spesielt viktig for å hindre stivhet og feilstillinger (3). Medikamentell behandling består av symptomlindrende behandling og sykdomsmodifiserende behandling. For symptomlindrende behandling inngår hovedsakelig smertestillende behandling i form av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og generelle analgetika, samt behandling med kortikosteroider. Den sykdomsmodifiserende behandlingen (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) kan deles inn i tre grupper (3):

1. Konvensjonelle syntetiske (csDMARDs) som brukes i noen tilfeller ved affeksjon av perifere ledd.
2. Biologiske (bDMARDs) vurderes dersom to ulike NSAIDs ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Godkjente medikamenter til bruk i Norge er TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept og infliksimab) og interleukinhemmere (sekukinumab)
3. Målrettede syntetiske (tsDMARDs) sidestilles med bDMARDs. Det er p.t. kun JAK-hemmeren upadacitinib som tilhører tsDMARDs-gruppen som har godkjent indikasjon til behandling av aktiv AS hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Det finnes imidlertid også en annen JAK-hemmer (tofacitinib; Xeljanz) som er foreslått til metodevurdering for den samme indikasjonen (ID2021_093).

Legemidlene gjengitt ovenfor har ulike virkningsmekanismer og administrasjonsform (subkutant/infusjon versus peroral administrasjon). De forskjellige bDMARDs er vurdert å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil ved behandling av AS, og på bakgrunn av dette har Sykehusinnkjøp opprettet en LIS-anbudsavtale for behandling av AS (6, 7). Valg av substans og preparat følger LIS TNF BIO spesialistgruppens anbefalinger presentert i Tabell 1.

Tabell 1: TNF BIO LIS spesialistgruppens anbefalinger for ankyloserende spondylitt MED radiografisk sakroileitt* per 1. februar 2020 for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF til venstre(6) og for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF til høyre (7).

Produkt	Dosering	Adm.for m	Produkt	Dosering	Adm.for m
Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.	Adalimumab Hyrimoz	40 mg annenhver uke.	S.c.
Infliximab Zessly	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon	Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke eller 25 mg to ganger pr uke.	S.c.
Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke eller 25 mg to ganger pr uke.	S.c.	Infliximab Flixabi	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon
Sekukinumab Cosentyx	1 dose (150 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.	Sekukinumab Cosentyx	1 dose (150 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.
Certolizumab pegol Cimzia	400 mg ved start uke 0, 2 og 4, deretter 200 mg hver 2. uke (eller 400 mg hver 4. uke).	S.c.	Certolizumab pegol Cimzia	400 mg ved start uke 0, 2 og 4, deretter 200 mg hver 2. uke (eller 400 mg hver 4. uke).	S.c.
Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gang i måneden, samme dato hver måned.	S.c.	Golimumab Simponi 50mg	50 mg en gang i måneden, samme dato hver måned.	S.c.
Golimumab Simponi 100mg	Manglende effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg hver mnd.	S.c.	Golimumab Simponi 100mg	Manglende effekt ved vekt over 100 kg: 50 mg første 4 mnd, deretter 100 mg hver mnd.	S.c.

* Sakroileitt påvist ved røntgenundersøkelse som definert ved modifiserte New York kriterier

1.4.3 Plassering av upadacitinib i behandlingstilbudet

Upadacitinib er et nytt behandlingsprinsipp (en JAK-hemmer) til behandling av AS hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling, og vil supplere de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at upadacitinib ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved AS i vesentlig grad. Basert på godkjent indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger kan upadacitinib kunne gå inn i LIS TNF BIO-anbudet.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Én pivotal fase 2/3 studie, M16-098 (SELECT AXIS-1) (8), lå til grunn for den europeiske legemiddelmyndigheten EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse for upadacitinib ved AS hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling (1). AbbVie har gjennomført en systematisk gjennomgang av litteraturen (SLR). Søkestrategi og –resultat er dokumentert; se Appendiks 1 for en vurdering av denne.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

AbbVies pivotale studie, SELECT AXIS-1 (Tabell 2), utgjør hoveddokumentasjonsgrunnlaget i metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevant, innsendt studie

Studie	Populasjon	Intervensjon	Kontrollarm	Primært utfallsmål
SELECT AXIS-1 M16-098 3178487 Fase 2/3 studie	Voksne pasienter med aktiv AS som har hatt inadekvat respons på minst to NSAIDS over en periode på minst 4 uker ved maks tolererte dose eller som har kontraindikasjon eller intoleranse for NSAIDS (n = 187)	Upadacitinib 15mg peroralt en gang daglig i 14 uker	Placebotablett en gang daglig i 14 uker	Andelen pasienter med Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) 40 response etter 14 uker

AbbVie har også sendt inn nettverksmetaanalyser (NMA) som sammenligner den relative effekten av upadacitinib med andre biologiske (anti-TNF, anti-IL17) og målrettede (JAK-hemmere) sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) som er godkjent for bruk i norsk klinisk praksis (6, 7). Populasjonen består av pasienter med aktiv AS som ikke kunne kontrolleres med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-IR). Nettverksmetaanalysene er gjort på to ulike målpopulasjoner:

- 1) NMA1 er gjort på resultater fra alle identifiserte studier og inkluderte både b/tsDMARD-naive og –erfarne pasienter (datakutt etter 12 ukers behandling).
- 2) NMA2 er gjort på resultater fra studier med rene bDMARD-naive populasjoner og studier der resultater fra disse populasjonene kunne trekkes ut separat (datakutt etter 12 ukers behandling).

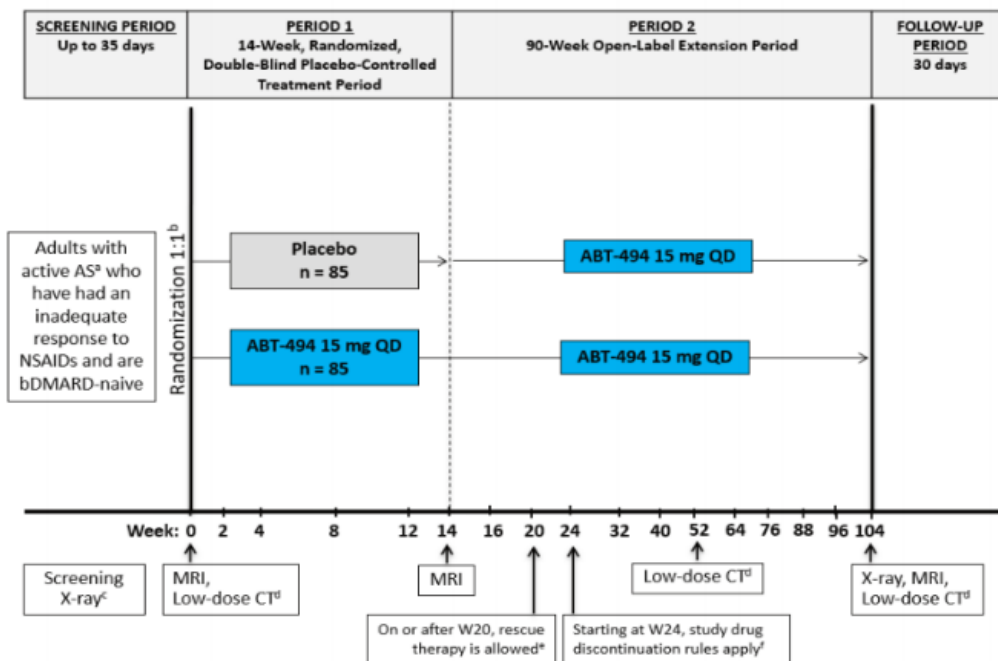
Det er også gjennomført en tredje NMA med populasjon 2, men der data fra datakutt etter 14 ukers behandling er brukt for upadacitinib. Se Appendiks 1 for en gjennomgang av studier, metode og resultater.

Studier som pågår

AbbVie oppgir en pågående studie som er relevant for denne metodevurderingen: SELECT-AXIS 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT04169373](#)). *A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects With Axial Spondyloarthritis*

Innsendt klinisk dokumentasjon

SELECT AXIS-1 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor upadacitinib ble sammenlignet mot placebo. Studien bestod av en 14-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode etterfulgt av en lengre oppfølgingsperiode. Pasienter med aktiv AS som hadde hatt utilstrekkelig respons på NSAIDs ble inkludert og randomisert 1:1 til å få upadacitinib 15 mg eller placebo én gang daglig. Se Figur 1 for en illustrasjon av studiedesignet til SELECT AXIS-1. Etter uke 14 byttet pasientene i placeboarmen over til upadacitinib 15 mg, mens pasientene som startet med upadacitinib fortsatte på tildelt behandling.



AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of Spondylo Arthritis international Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drugs; CT = computer tomography; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; MRI= magnetic resonance imaging; NRS = numeric rating scale; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; QD= once daily; SSZ = Sulfasalazine; ULN = upper limit of normal; W = week

- Clinical diagnosis of AS and meeting the modified New York Criteria for AS. Subject must have had Baseline disease activity as defined by having BASDAI score ≥ 4 and Patient's Assessment of Total Back Pain score ≥ 4 based on a 0 – 10 NRS at the Screening and Baseline Visit
- Stratified by geographic region (US/Canada, Japan, rest of world) and hsCRP (\leq ULN vs. $>$ ULN).
- The x-rays of the spine and pelvis were required during the Screening Period if the subject had a previous anteroposterior pelvis x-ray and lateral spine x-rays within 90 days of the Screening Period, provided that the x-rays were confirmed to be adequate for the required evaluations and were deemed acceptable by the central imaging vendor
- For subjects at select sites who consented to participation in the low-dose CT scan substudy.
- Starting at Week 16, subjects who did not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits were to have the option to add or modify doses of NSAIDs, acetaminophen/paracetamol, low potency opioid medications (tramadol or combination of acetaminophen and codeine or hydrocodone), and/or modify dose of MTX or SSZ at Week 20 or thereafter..
- Starting at Week 24, subjects who still did not achieve at least an ASAS20 response at two consecutive visits were to be discontinued from study drug treatment

Figur 1: Studiedesign SELECT AXIS-1, hentet fra (1). ABT-494 = upadacitinib.

Formålet med studien var å undersøke sikkerhet og tolerabilitet av upadacitinib hos pasienter med utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs og som er behandlingsnaive til bDMARDs. Studien er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Oversikt SELECT AXIS-1 (8)

Design	Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 studie.
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Pasienter over 18 år med klinisk diagnose av AS etter modifiserte New York Criteria - Sykdomsaktivitet definert etter Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score ≥ 4 og egenvurdering av ryggsmerte på ≥ 4 basert på en 0–10 Numeric Rating Scale (NRS) - Utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs over en periode på minst fire uker, eller intoleranse eller kontraindikasjon for NSAIDs - bDMARD-naive
Intervensjon	Upadacitinib 15 mg én gang daglig (n = 85)
Komparator	Placebo (n = 85) én gang daglig, etterfulgt av upadacitinib 15 mg én gang daglig i åpen studiefase
Primært utfallsmål	Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 % (ASAS40) respons ved uke 14
Sekundære utfallsmål (ved uke 14)	<ul style="list-style-type: none"> - Endring fra baseline i Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) basert på C-reaktivt protein (CRP) - Endring fra baseline i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) MRI spine score - Pasienter som oppnår minst 50 % forbedring i BASDAI (BASDAI50) - Endring fra baseline i ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL) - Pasienter som oppnår ASAS partiell remisjon - Endring fra baseline i Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) - Endring fra baseline i linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMIlin) - Endring fra baseline i Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) - Endring fra baseline i work productivity and activity impairment (WPAI) - Endring fra baseline i ASAS Health Index

Tabell 4 viser utvalgte demografiske særtrekk og baseline pasientkarakteristika fra SELECT AXIS-1 innsendt av AbbVie. Det var en generelt god balanse på tvers av behandlingsarmene ved baseline. Gjennomsnittlig varighet siden AS diagnose og varighet av AS symptomer var henholdsvis 6,9 år og 14,4 år. Om lag 70 % var menn og gjennomsnittsalderen var 45 år. Atten prosent i placebo- og 14 % i upadacitinib-armen mottok også csDMARD-behandling.

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika fra SELECT AXIS-1, sendt inn av AbbVie

Key Demographic and Baseline Characteristics Mean (SD) or n (%)	Placebo (N=94)	Upadacitinib 15 mg QD (N=93)
Male	69 (73.4)	63 (67.7)
Age (Years)	44 (12.1)	47 (12.8)
HLA-B27 Positive	73 (77.7)	70 (75.3)
White	76 (80.9)	79 (84.9)
Region		
North America- US and Canada	10 (10.6)	9 (9.7)
South/Central America	0	0
Western europe	33 (35.1)	30 (32.3)
Eastern europe	34 (36.2)	36 (38.7)
Asia ^a	14 (14.9)	12 (12.9)
Other ^b	3 (3.2)	6 (6.5)
Duration of AS Diagnosis (years)	6.0 (6.79)	7.8 (10.64)
Duration of AS Symptom (years)	14.0 (9.86)	14.8 (11.64)
NSAID Use at Baseline	80 (85.1)	70 (75.3)
Prior NSAID Use	94 (100)	92 (98.9)
csDMARDs Use at Baseline	17 (18.1)	13 (14.0)
BASDAI	6.5 (1.56)	6.3 (1.76)
Total back pain (NRS 0-10)	6.7 (1.78)	6.8 (1.77)
Patient Global Assessment (NRS 0-10)	6.8 (1.66)	6.6 (1.81)
ASDAS(CRP)	3.7 (0.74)	3.5 (0.76)
BASFI (Function)	5.5 (2.17)	5.4 (2.36)
BASMI (Mobility)	3.5 (1.48)	3.7 (1.45)
Presence of Enthesitis (MASES > 0)	55 (58.5)	54 (58.1)
MASES Score ^c	3.7 (2.71)	3.9 (2.79)
MRI Spine SPARCC ^d	11.9 (14.52)	10.4 (14.36)
MRI Sacroiliac Joint SPARCC ^d	5.4 (8.55)	7.9 (10.91)
hsCRP at Screening (mg/L)	11.7 (11.11)	9.6 (12.57)
hsCRP >ULN at Screening	68 (72.3)	67 (72.0)
AS QoL	10.3 (4.65)	10.0 (5.27)
WPAI – Overall Work Impairment ^e	53.3 (24.64)	54.3 (28.10)
ASAS Health Index	8.2 (3.84)	8.6 (4.12)

Source: [145]; ^aSouth Korea and Japan; ^bNew Zealand and Australia; ^cSummarized for subjects with presence of enthesitis at baseline; ^dSummarized for subjects whose baseline MRI data up to 3 days post first dose of study drug; ^eSummarized for subjects employed at baseline

Resultater

187 pasienter ble randomisert og 89 pasienter i hver behandlingsarm gikk over i åpen studiefase etter 14 uker. Upadacitinib viste statistisk signifikant bedre respons enn placebo for primærendepunktet

ASAS40 ved uke 14, hvorav 51,6 % versus 25,5 % av pasientene responderte. De fleste sekundær-endepunktene resulterte også i statistisk signifikante forskjeller. For ytterligere detaljer, se Tabell 5.

Tabell 5: Resultater fra SELECT AXIS-1 ved uke 14. Sendt inn av AbbVie.

	Endpoint	Placebo (N=94)	Upadacitinib 15 mg QD (N=93)	Nominal P value ^b
Primary	ASAS40	25.5%	51.6%	<0.001*
Multiplicity Adjusted Key Secondary	ASDAS(CRP)	-0.54	-1.45	<0.001*
	MRI Spine SPARCC ^c	-0.22	-6.93	<0.001*
	BASDAI50	23.4%	45.2%	0.002*
	AS QoL	-2.67	-4.20	0.016
	ASAS Partial Remission	1.1%	19.4%	<0.001*
	BASFI (Function)	-1.30	-2.29	0.001*
	BASMI (Mobility)	-0.14	-0.37	0.030
	MASES (Enthesitis) ^d	-1.41	-2.25	0.049
	WPAI – Overall Work Impairment ^e	-12.60	-18.11	0.190
	ASAS Health Index	-1.38	-2.75	0.007
Other Key Secondary	ASAS20	40.4%	64.5%	0.001
	MRI SI Joints SPARCC ^c	-0.22	-3.91	<0.001

Source: [145]; ^aResults for binary endpoints are based on NRI analysis. Analyses for all continuous endpoints are for the change from baseline value. Results for continuous endpoints are based on MMRM or ANCOVA analysis; ^b*Denotes multiplicity adjusted statistical significance at the pre-specified 0.05 level; ^cSummarized for subjects whose baseline MRI data up to 3 days post first dose of study drug and Week 14 data up to the first dose of period 2 study drug; ^dSummarized for subjects with presence of enthesitis at baseline; ^eSummarized for subjects employed at baseline.

ASAS40 responsratene vedvarte i SELECT AXIS-1 ut uke 64. 28 pasienter (15,7 %) sluttet på behandling i den åpne studiefasen, hovedsakelig grunnet mangel på effekt (11 pasienter, 6,2 %) (1).

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv AS behandlet med upadacitinib 15 mg én gang daglig, var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt (9). De hyppigste rapporterte bivirkningene fra studier på upadacitinib var øvre luftveisinfeksjoner, bronkitt, kvalme, økt kreatinfosfokinase (CPK) i blod og hoste. De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner.

Tabell 6 presenterer bivirkninger fra SELECT AXIS-1 ved uke 14. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos de som mottok upadacitinib var økt CPK, diare, nasofaryngitt og hodepine. Kvalme var hendelsen som ble rapportert i en større andel i placeboarmen (5,3 %) sammenlignet med upadacitinib (1,1 %).

Tabell 6: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos $\geq 2\%$ av pasientene i begge behandlingsarmene i Periode 1 (dobbelblindet fase) i SELECT AXIS-1 (14-ukers behandling). Hentet fra (1).

MedDRA 21.1 Preferred Term	Placebo (N = 94) n (%)	Upadacitinib 15 mg QD (N = 93) n (%)
Any adverse event	52 (55.3)	58 (62.4)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (2.1)	8 (8.6)
Diarrhoea	5 (5.3)	5 (5.4)
Nasopharyngitis	4 (4.3)	5 (5.4)
Headache	2 (2.1)	5 (5.4)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.1)	4 (4.3)
Dyspepsia	1 (1.1)	3 (3.2)
Abdominal pain upper	2 (2.1)	2 (2.2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.1)	2 (2.2)
Arthralgia	0	2 (2.2)
Asthenia	0	2 (2.2)
Chalazion	0	2 (2.2)
Hypercholesterolaemia	0	2 (2.2)
Influenza	0	2 (2.2)
Limb injury	0	2 (2.2)
Tinnitus	0	2 (2.2)
Tonsillitis	0	2 (2.2)
Nausea	5 (5.3)	1 (1.1)
Back pain	4 (4.3)	1 (1.1)
Rhinitis	4 (4.3)	1 (1.1)
Upper respiratory tract infection	3 (3.2)	1 (1.1)
Abdominal discomfort	2 (2.1)	1 (1.1)
Dermatitis atopic	2 (2.1)	1 (1.1)
Pharyngitis	2 (2.1)	1 (1.1)
Urinary tract infection	2 (2.1)	1 (1.1)
Vomiting	2 (2.1)	1 (1.1)

Notes: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

AVSLUTTENDE MERKNADER

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling av aktiv AS med upadacitinib. Vi har også vurdert innsendte nettverksmetaanalyser (NMA) som sammenligner upadacitinib med de legemidlene som i dag er i bruk til behandling av AS i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener de innsendte NMA-ene viser at upadacitinib ikke er dårligere enn dagens anbudsvinner (adalimumab). Gitt begrensede nettverk for noen av effektparameterene (f.eks. BASDAI50) og de tilhørende brede konfidensintervallene i NMA-ene, bør relative forskjeller på effektparametrene mellom behandlingene tolkes med forsiktighet. Det påpekes at det ikke er gjort sammenligninger av sikkerhetsdata og at langtidseffektdata mangler.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av upadacitinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 30-07-2021

Ingrid Albert
fungerende enhetsleder

Solveig Bryn
Tove Ragna Reksten
saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Assessment report Rinvoq. Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0005 10.12.2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
2. Store medisinske leksikon. ankyloserende spondylitt 16.11.2020 [Available from: https://sml.snl.no/ankyloserende_spondylitt].
3. Norsk elektronisk legehåndbok. Ankyloserende spondylitt 2021 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt>].
4. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak 30.09.2020 [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20Norartritt.pdf>].
5. Statens legemiddelver. Preparatomtale Rinvoq [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf].
6. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud 01.02.2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20nord%20og%20s%c3%b8r-%c3%b8st.pdf>].
7. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. 01.02.2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20Midt-Norge%20og%20vest.pdf>].
8. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rinvoq [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf].
10. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587-94.
11. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, 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 Berl. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):418 - 29.

12. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46.
13. Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, et al. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4):624-32.
14. Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: Results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-7.
15. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346 - 53.
16. Lambert RG, 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: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-14.
17. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2030 - 7.
18. Braun J, Van Der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1543-51.
19. Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C, Dimic A, Vlahos B, Freundlich B, et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. *J Rheumatol.* 2012;39(4):836-40.
20. Moots RJ, Ostor AJ, Loft AG, Jarvinen P, Larsson P, Ekelund M, et al. Reduction of direct and indirect costs in patients with AS receiving etanercept: results from an open-label 36-week extension of the ASCEND study in four European countries. *Rheumatology.* 2012;51(2):393-6.
21. Damjanov N, Shehhi WA, Huang F, Kotak S, Burgos-Vargas R, Shirazy K, et al. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):643-51.
22. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230 - 6.
23. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):346 - 52.
24. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1216-23.

25. Davis JC, van Der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1557-62.
26. Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35(4):662-7.
27. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1594 - 600.
28. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, et al. Etanercept in the long-term treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1256 - 64.
29. Choi CB, Kim TJ, Park HJ, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci.* 2008;23(5):852-6.
30. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: Results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology.* 2011;50(10):1828 - 37.
31. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1437-40.
32. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):799-804.
33. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: Results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology.* 2012;51(9):1687-96.
34. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology.* 2014;53(9):1654-63.
35. Inman RD, Davis JC, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402 - 12.
36. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Van Der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):757-61.
37. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):878-84.

38. Braun J, Deodhar A, Inman RD, Van Der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-Week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):661-7.
39. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1107-13.
40. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1095-103.
41. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1346-52.
42. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: A randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1728 - 34.
43. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2108 - 17.
44. van der Heijde D, Song IH, Pangan A, Deodhar A, Van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2/3 clinical study of patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:2728.
45. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605 - 12.
46. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):346 - 54.
47. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:25.
48. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: Results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol.* 2018;45(3):341-8.
49. Reveille JD, Deodhar A, Caldron PH, Dudek A, Harrison DD, Kim L, et al. Safety and efficacy of intravenous golimumab in adults with ankylosing spondylitis: Results through 1 year of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1277-83.

50. Deodhar A, Reveille JD, Chan EK, Peterson S, Li N, Hsia E, et al. THU0360 Improvements in sleep problems and pain in patients with active ankylosing spondylitis treated with intravenous golimumab: 28-week results of the phase III GO-ALIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):341-.
51. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Hsia E. Safety and efficacy of intravenous golimumab in adult patients with active ankylosing spondylitis: Results through week 28. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:335.
52. Deodhar AA, Reveille JD, Chan EKH, Peterson S, Li N, Hsia EC, et al. Improvements in sleep problems and pain in patients with active ankylosing spondylitis treated with intravenous golimumab: 28-week results of the phase III trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.
53. Reveille JD, Deodhar A, Chan EK, Peterson S, Li N, Hsia E, et al. Effects of intravenous golimumab on patient-reported outcomes in active ankylosing spondylitis: 28-week results of the phase III GO-ALIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 (Supplement 2):1295-6.
54. Reveille JD, Deodhar A, Li N, Han C, Chan E, Hsia EC, et al. The effect of golimumab, an anti-TNF α monoclonal antibody, on general health status, daily activity and work productivity in subjects with active ankylosing spondylitis: 28-week results of the phase III GO-ALIVE trial. *Value Health.* 2017;20(5):A151.
55. Reveille JD, Deodhar AA, Chan EKH, Peterson S, Li N, Hsia EC, et al. Effects of intravenous golimumab on patient-reported outcomes in active ankylosing spondylitis: 28-week results of the phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.
56. Reveille J, Deodhar A, Harrison D, Hsia E, Chan EKH, Kafka S, et al., editors. Effects of intravenous golimumab, an Anti-TNF α monoclonal antibody, on health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 1-year results of a phase III trial. *ACR/ARP Annual Meeting*; 2019 November 8-13; Atlanta, GA.
57. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: Clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):678-81.
58. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(4):801-8.
59. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, Griep EN, Jarvinen P, Wong RL, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology.* 2009;48(5):551-7.
60. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3).
61. Rudwaleit M, Gooch K, Michel B, Herold M, Thorner A, Wong R, et al. Adalimumab improves sleep and sleep quality in patients with active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(1):79-86.
62. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39 - 47.

63. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: Results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):668 - 77.
64. Sieper J, Kivitz A, Van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2015;67(10):1475-80.
65. Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Bosch F, Gaffney K, et al. FRI0397 Efficacy and safety outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol: Results from the 48-week run-in part of C-OPTIMISE. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):883-4.
66. Landewé RBM, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, van den Bosch F, Hoepken B, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol: Results from the 48-week run-in part of a withdrawal study (NCT02505542). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:2849 - 50.
67. Landewé RBM, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, van den Bosch F, Hoepken B, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol: Results from the 48-week run-in part of C-OPTIMISE. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:18S.
68. Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Wei J, et al. Efficacy outcomes in certolizumab pegol-treated patients with axial spondyloarthritis in Asia: Results from part A of C-OPTIMISE. *Int J Rheum Dis.* 2019;22 (Supplement 3):119-20.
69. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van Der Heijde D. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13.
70. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534 - 48.
71. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2016;13.
72. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, et al. Effect of secukinumab on patient-reported outcomes in patients with active ankylosing spondylitis: A phase III randomized trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2901-10.
73. Baraliakos X, Braun J, Widmer A, Gupta AD, Readie A, Porter B, et al. Shift analysis of spinal radiographic progression after 2 years of secukinumab in ankylosing spondylitis-detailed results from a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Supplement 10).
74. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar A, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 3-year results from a phase 3 extension trial (MEASURE 1). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:357 - 8.
75. Deodhar A, Conaghan PG, Strand V, Boonen A, Ferraccioli G, Bosch FVd, et al. Secukinumab provides sustained improvements in work productivity and health related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: Long-term results from MEASURE 1 and MEASURE 2. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):1293-.

76. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al., editors. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. ACR/ARHP Annual Meeting; 2017 November 3-8; San Diego, CA.
77. Kvien TK, Deodhar A, Gossec L, Conaghan PG, Strand V, Ostergaard M, et al. Secukinumab provides sustained reduction in fatigue in patients with ankylosing spondylitis through 3 years: Long-term results of two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 studies. *Ann Rheum Dis* 2017;76(Supplement 2):355 - 6.
78. Kvien TK, Deodhar A, Gossec L, Conaghan PG, Strand V, Ostergaard M, et al. Secukinumab provides sustained reduction in fatigue in patients with ankylosing spondylitis through 3 years: Long-term results of two randomized double-blind placebo-controlled phase 3 studies. *J Clin Rheumatol*. 2018;Conference: 20th Pan - American League of Associations of Rheumatology Congress, PANLAR 2018. Argentina. 24(3 Supplement 1):S9.
79. Marzo-Ortega H, Kvien TK, Deodhar A, Gossec L, Conaghan PG, Strand V, et al. Secukinumab provides sustained reduction in fatigue in patients with ankylosing spondylitis through three years: Long-term results of two randomised double-blind placebo-controlled phase III studies. *Rheumatology*. 2018;Conference: 2018 Annual Conference of the British Society for Rheumatology. United Kingdom. 57(Supplement 3):iii112 - iii3.
80. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar A, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):50 - 5.
81. Baraliakos X, Braun J, Deodhar AA, Poddubnyy D, Kivitz AJ, Tahir H, et al., editors. Long-term evaluation of secukinumab in ankylosing spondylitis: 5 year efficacy and safety results from a phase 3 trial. ACR/ARHP Annual Meeting; 2018 October 19-24; Chicago, IL.
82. Tseng JC, Wei JCC, Deodhar A, Martin R, Porter B, McCreddin S, et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in Taiwanese patients with active ankylosing spondylitis: 4-year results from a phase 3 study, MEASURE 1. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:147.
83. Baraliakos X, Marzo-Ortega H, van den Bosch F, Deodhar A, Quebe-Fehling E, Delicha EM, et al. Relationship between ASDAS states and inhibition of structural damage progression with secukinumab in ankylosing spondylitis: data from MEASURE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:877.
84. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019;5(2).
85. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*. 2019;58(5):859-68.
86. Emery P, Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Delicha EM, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2019;58 (Supplement 3):iii155.
87. Deodhar AA, Conaghan PG, Kvien TK, Strand V, Rasouliyan L, Porter B, et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in ankylosing spondylitis patients with

normal or elevated baseline CRP levels and correlated with improvement in fatigue. *Arthritis Rheumatol.* 2017;Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2017. United States. 69(Supplement 10).

88. Kivitz AJ, Marzo-Ortega H, Legerton C, Sieper J, Blanco R, Cohen M, et al. High retention rate and sustained responses with secukinumab 150 mg in patients with active ankylosing spondylitis: 3-year results from a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.

89. Marzo-Ortega H, Legerton CW, Sieper J, Kivitz AJ, Blanco R, Cohen M, et al. THU0369 Secukinumab 150 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from phase III trial, MEASURE 2. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):345-.

90. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Delicha EM, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open.* 2017;3(2):e000592.

91. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: Results from a phase III study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(7):1020-9.

92. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-5.

93. Tahir H, Marzo-Ortega H, Legerton CW, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, et al. Secukinumab 150 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: Three-year results from phase 3 trial, MEASURE 2. *Rheumatology.* 2018;57 (Supplement 3):109-10.

94. Deodhar A, Conaghan PG, Kvien TK, Strand V, Sherif B, Porter B, et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(2):260-9.

95. Marzo-Ortega H, Miceli-Richard C, Gill S, Magrey M, Machado P, Shete A, , , et al. Subcutaneous secukinumab 150 mg provides rapid and sustained relief in total and nocturnal back pains, morning stiffness, and fatigue in patients with active ankylosing spondylitis over 4 years. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71.

96. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Delicha EM, et al. Secukinumab 150 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 4-year results from the phase 3 trial, MEASURE 2. *Rheumatology.* 2019;58 (Supplement 3):iii152-iii3.

97. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Pavelka K, et al. Long-term evaluation of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year end-of-study efficacy and safety results from a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78 (Supplement 2):873.

98. Beake J. EP37 Long-term evaluation of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year end-of-study efficacy and safety results from a phase 3 trial. *Rheumatology.* 2020;59(Supplement_2).

99. Marzo-Ortega H, Miceli-Richard C, Gill S, Magery M, Machado PGP, Shete A, et al. P248 Subcutaneous secukinumab 150 mg provides rapid and sustained relief in total and nocturnal back pain, morning stiffness and fatigue in patients with active AS over 4 years. *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_2).
100. Kishimoto M, Taniguchi A, Fujishige A, Kaneko S, Haemmerle S, Porter BO, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J). *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):132-40.
101. Kishimoto M. Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis: 52 week results from MEASURE 2-J. *Int J Rheum Dis*. 2019;22 (Supplement 3):114.
102. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1).
103. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year results from a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.
104. Kivitz AJ, Pavelka K, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Sustained improvements in signs and symptoms of active ankylosing spondylitis and reassuring safety with secukinumab 300 mg: 3-year results from a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70.
105. Cecena MM, Kivitz AJ, Pavelka K, Dokoupilova E, Blanco R, Tahir H, et al. Sustained improvements in signs and symptoms of active ankylosing spondylitis and reassuring safety with secukinumab 300 mg: 3-year results from a phase 3 study. *J Clin Rheumatol*. 2019;25 (3 Supplement):S4-S5.
106. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Secukinumab 150/300 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 3-year results from the phase 3 MEASURE 3 study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):119-27.
107. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):447-62.
108. Huang F, Sun F, Wan W, Wu L, Dong L, Zhang X, et al. Secukinumab provides rapid and significant improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: Primary (16-week) results from a phase 3 China-centric study, MEASURE 5. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Supplement 2):894-5.
109. Su J, Li M, He L, Zhao D, Wan W, Liu Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of adalimumab (HUMIRA) and the adalimumab biosimilar candidate (HS016) in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical trial. *Biodrugs*. 2020;34(3):381-93.
110. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(4):358 - 65.
111. Krabbe S, Østergaard M, Eshed I, Sørensen IJ, Jensen B, Møller JM, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis: Reduction of sacroiliac, spinal, and

enthesal inflammation in a placebo-controlled trial of adalimumab. *J Rheumatol*.

2018;45(5):621 - 9.

112. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1926-8.

113. Brandt J, Khariousov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1667-75.

114. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1572 - 7.

115. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology*. 2007;46(6):999-1004.

116. Chou CT, Tsai CY, Liang TH, Chang TM, Lai CH, Wei CC, et al. Better short-term clinical response to etanercept in Chinese than Caucasian patients with active ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2010;20(6):580-7.

117. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Althoff C, Listing J, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):590 - 6.

118. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: Results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1257-63.

119. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212-5.

120. Song IH, Weis A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: Results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):823-5.

121. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-56.

122. Mok CC, Li OC, Chan KL, Ho LY, Hui PK. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: A 48-week open randomized trial. *Scandinavian J Rheumatol*. 2015;44(6):480-6.

123. Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology*. 2014;53(6):1065 - 74.

124. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-91.
125. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1270 - 8.
126. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, Van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3063-70.
127. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1646 - 52.
128. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359(9313):1187 - 93.
129. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):229 - 34.
130. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2224 - 33.
131. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1203-10.
132. Haibel H, Song IH, Rudwaleit M, Listing J, Hildemann S, Sieper J. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):247-52.
133. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: Results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101 - 7.
134. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1605-14.
135. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: An open-label 12 month study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1218-20.
136. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S, Troplini S, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology.* 2014;53(1):90-4.
137. Rao VK, Sudhakar A. Improvement in disease activity and functional disability following treatment with biosimilar adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20 (Supplement 1):26.

138. Tu L, Wei Q, Xie Y, Shi G, Liu H, Huang Q, et al. Biosimilar bat1406 versus adalimumab therapy on active ankylosing spondylitis: A randomized, double-blinded, multicenter, controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Supplement 2):895.
139. Xu H, Li Z, Wu J, Xing Q, Shi G, Li J, et al. IBI303, a biosimilar to adalimumab, for the treatment of patients with ankylosing spondylitis in China: A randomised, double-blind, phase 3 equivalence trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(1):e35 - e43.
140. Huji X, Zhijun L, Jian W, Qian X, Shi G, Juan L, et al. Similar efficacy and safety of biosimilar candidate IBI303 and reference products of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:2898 - 9.
141. Denisov L, Shesternya P, Plaksina T, Kropotina T, Soroka N, Kunder E, et al. SAT0267 Efficacy and safety of bcd-055, proposed infliximab biosimilar, compared to infliximab: 54-week results from ASART-2 phase 3 clinical study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):997-.
142. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template. 2017.
143. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS In: USE CFMPFH, (CHMP), editors. 2019.
144. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:Ed000142.
145. Seo M. BNMA: Bayesian Network Meta-Analysis using JAGS. R package version 1.1.2. 2020.
146. BROOKS SP, GELMAN A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. *Journal of Computational and Graphical Statistics*,. 1998;7(4):434-55.
147. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33(5):607-17.
148. Dias S, Welton, N.J., Sutton, A.J., Caldwell, D.M., Lu, G. & Ades, A.E. . NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2014.
149. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. In: Decision Support Unit, editor. 2014.
150. Cameron C, Hutton B, Druchok C, McElligott S, Nair S, Schubert A, et al. Importance of assessing and adjusting for cross-study heterogeneity in network meta-analysis: a case study of psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2018;7(11):1037-51.
151. Cameron C, Varu A, Lau A, Gharaibeh M, Paulino M, Rogoza R. Incorporating adjustments for variability in control group response rates in network meta-analysis: a case study of biologics for rheumatoid arthritis. *BMC Medical Research Methodology*. 2019;19(1):193.
152. Swallow E, Patterson-Lomba O, Ayyagari R, Pelletier C, Mehta R, Signorovitch J. Causal inference and adjustment for reference-arm risk in indirect treatment comparison meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2020;9(10):737-50.

153. Van SS, Diels J, Van LJ, Hemels M. Network Meta-Analysis With Baseline Risk Adjustment To Assess The Relative Efficacy Of Ustekinumab In Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Value in Health*. 2014;17(7):A373.

APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK

AbbVie har gjennomført to systematiske litteratursøk for å identifisere kliniske og ikke-kliniske (helseøkonomiske) data (slik som økonomiske analyser, ressursbruk og livskvalitet) for upadacitinib (UPA) og andre relevante legemiddel til behandling av ankyloserende spondylitt/aksial spondyloartritt (AS) uavhengig av tidligere bruk av sykdomsmodifiserende anti-reumatiske legemiddel (DMARDs). To målpopulasjoner med voksne pasienter med aktiv AS var inkludert:

- 1) pasienter med utilstrekkelig respons på eller intoleranse for NSAID (NSAID-IR) og som *ikke* har brukt biologiske DMARD før (bDMARD-naive)
- 2) pasienter med utilstrekkelig respons på eller intoleranse for både NSAID (NSAID-IR) og bDMARD (bDMARD-IR)

Aktiv AS var definert som BASDAI-skår på minst 4.

Det kliniske litteratursøket vart gjennomført i mai 2020 i elektroniske databaser, inkludert:

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane
- PubMed
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Health Technology Assessment (HTA) database (CRD)
- Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S)

Manuelle søk vart dessutan gjort i:

- ClinicalTrials.gov
- EU Clinical Trials Register
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Medicine Consortium (SMC)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
- Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Konferanseabstract (2017-2020) frå:
 - European League Against Rheumatism (EULAR)
 - American College of Rheumatology (ACR)
 - British Society of Rheumatology (BSR)

Det ikke-kliniske (helseøkonomiske) litteratursøket inkluderte dessutan søk i følgende databaser:

- Econlit
- National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database (EED)

- SchHARR Health Utilities Database (HUD)
- ISPOR Presentations Database

Søkestreng og –strategi er dokumentert. Relevansen av identifiserte studiar vart vurdert opp mot dei definerte kriteria i Tabell 7 (klinisk litteratursøk) og Tabell 8 (ikkje-klinisk/helseøkonomisk litteratursøk).

Tabell 7: Seleksjonskriterier for studiar identifisert i klinisk litteratursøk

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adults (≥18 years) with active* AS, NSAID-IR and bDMARD-naïve bDMARD-naïve and -IR mixed populations, provided >50% were bDMARD-naïve (either reported or could be inferred from the eligibility criteria)	Adults (≥18 years) with active* AS, NSAID-IR and bDMARD-IR
Intervention	Sjå tabell 2	
Comparators	PBO Active intervention (i.e., head-to-head trials)	No comparator (i.e., single-arm trials) Conventional management strategies with or without PBO and/or background medication
Outcomes	<p>Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS (20, 40, 50, 70, 5/6, and partial remission) • ASDAS (-20, -40, -50, -70) <ul style="list-style-type: none"> ○ ASDAS <1.3 (inactive disease) ○ ASDAS <2.1 (low disease activity) ○ ASDAS change ≥1.1 (clinically important change) ○ ASDAS change ≥2.0 (major improvement) • BASFI • BASMI(lin) • MASES • PGA • SPARCC MRI in spine and sacroiliac joints • BASDAI (including BASDAI 50) • Serum hsCRP • mSASSS • Spinal mobility assessed by BASMI, chest expansion, and occiput-to-wall distance • 44 tender and swollen joint count • Patient assessment spinal/back pain <p>Other PROs</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L and -3L • FACIT-Fatigue • HAQ • SF-6, -10, -12, -16, -20, -36 • ASQoL • ASAS health index • VAS pain scale • MFI • WPAI • MOS 	Pharmacodynamic/ pharmacokinetic outcomes Non-clinical outcomes (eg, gene or protein expression outcomes)

	Safety <ul style="list-style-type: none"> • Overall AEs • Treatment-emergent AEs • Overall SAEs • Mortality • Treatment-related mortality Discontinuation due to AEs	
Study design	RCTs (phases II–IV) Randomized crossover/cluster trials, provided randomized phase is at least 12 weeks Head-to-head comparisons	RCTs (phase I) Long-term follow-up studies with maintained randomization (e.g., open-label follow-up studies with continuation of treatment in randomized treatment arms) Single-arm trials Open-label trials

Litteratursøket inkluderte biotilsvarande legemiddel, sjå Tabell 8, og alle godkjente doseringsregimer. Studiar som ikkje inkluderte minst ein av intervensjonane i Tabell 8 vart ekskludert.

Tabell 8: Intervensjonar inkludert i litteratursøket

Generic name	Brand name	Biosimilar(s)
bDMARDs of interest		
<i>TNF inhibitors</i>		
Adalimumab	Humira®	ABP 501, BI695501, CHS-1420, GP2017, M923, PF-06410293, Cyltezo, Solymbic, Hulio, Hadlima, Kromeja, Imraldi, Hefiya, Amgevita, Idacio, Hyrimoz, Halimatoz, Amsparity, Trudexa
Certolizumab pegol	Cimzia®	None
Etanercept	Enbrel®	Avent, BX2922, CHS-0214, ENIA11, Etaccept, Etanar, GP2013, GP2015, HD203, LBEC0101, PRX-106, SB4, TuNEX, Yisaipu, Eticovo, Lifmior, Erelzi, Benepali
Golimumab	Simponi®	None
Infliximab	Remicade®	CT-P13, Remsima, Inflectra, Zessly, Flixabi
<i>IL-17 inhibitors</i>		
Bimekizumab*	—	None
Ixekizumab*	Taltz®	None
Secukinumab	Cosentyx®	None
Other DMARDs of interest		
<i>JAK inhibitors</i>		
Filgotinib*	GLPG0634	None

Generic name	Brand name	Biosimilar(s)
Tofacitinib*	Xeljanz®	None
Upadacitinib	Rinvoq™	None

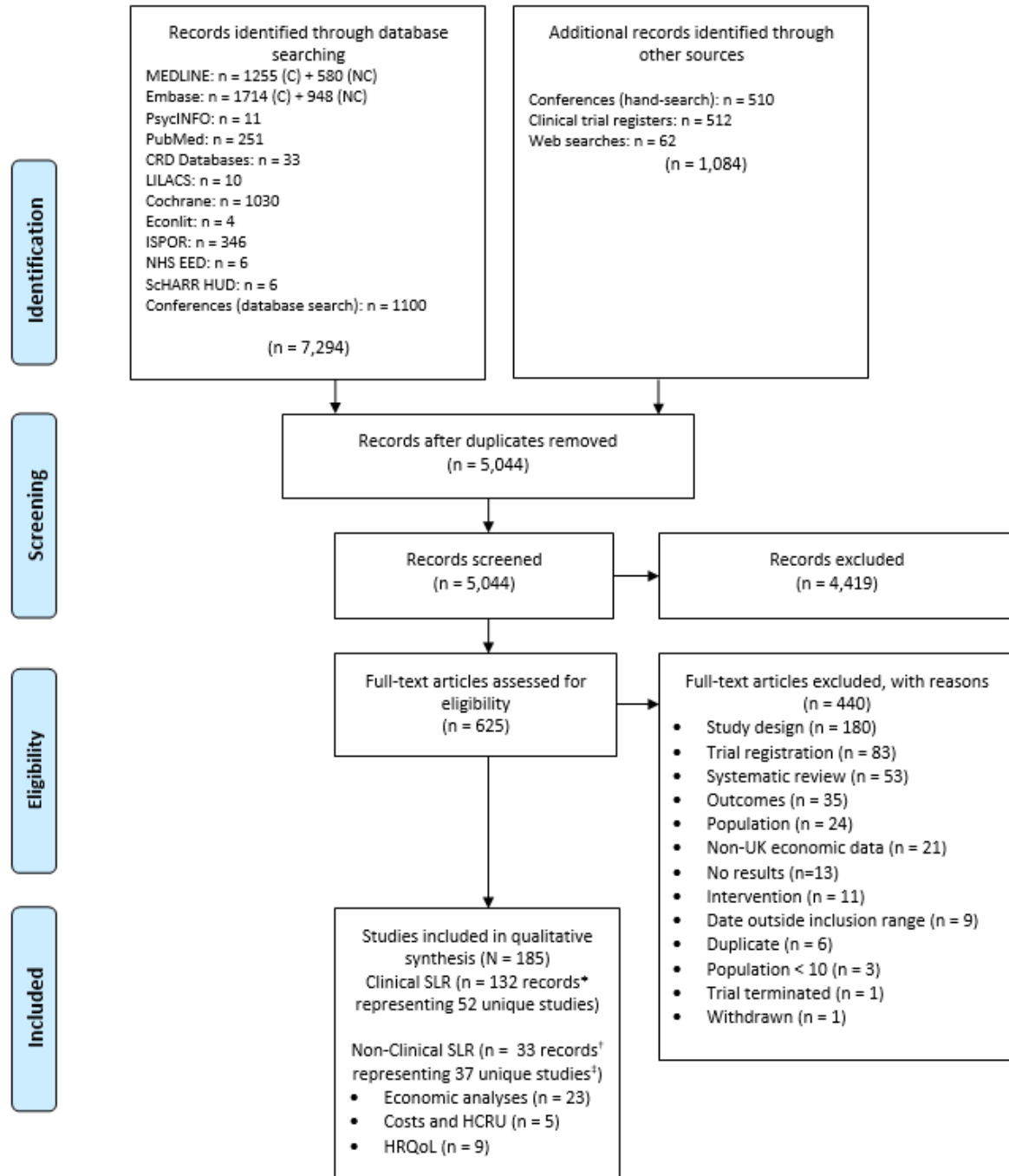
Tabell 9: Seleksjonskriterier for studiar identifisert i ikkje-klinisk/helseøkonomisk litteratursøk

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> Adults (≥18 years) with active* AS, NSAID-IR and bDMARD-naïve Adults (≥18 years) with active* AS, NSAID-IR and bDMARD-IR bDMARD-naïve and -IR mixed populations 	<ul style="list-style-type: none"> Children (<18 years) Mixed populations (eg, adults and children), excluded if data for active disease in adults not reported separately Patients with non-radiographic axSpA
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> UPA TNF inhibitors (Table 8) IL-17 inhibitors (Table 8) JAK inhibitors (Table 8) 	<ul style="list-style-type: none"> csDMARDs (eg, methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine) Other non-biologics Combinations of therapies of interest NSAIDs
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> All (eg, placebo/conventional care, other active intervention) 	<ul style="list-style-type: none"> None
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Economic evaluation outcomes <ul style="list-style-type: none"> ICERs QALYs LYs DALYs Direct outcomes of interest: <ul style="list-style-type: none"> Medication costs Outpatient visits Hospitalisation costs (emergency room or hospital visits) Laboratory costs Diagnostic costs (eg, MRI, x-rays) Physician costs Resource-use estimates Cost per treatment success, per remission, or per QALY Indirect outcomes of interest: <ul style="list-style-type: none"> Productivity loss costs (wages lost because of 	<ul style="list-style-type: none"> None

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	<ul style="list-style-type: none"> travel or absences from work) • Out-of-pocket expenses • Travel costs for patients and caregivers • WPAI • Utilities (including mapping studies; including but not limited to): • EQ-5D-5L and -3L • SF-6, -10, -12, -16, -20, -36 • HUI • TTO • SG • DCE 	
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • Economic analyses (cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, cost-minimisation analyses) • Prospective or retrospective studies reporting costs, resource utilisation, or utilities 	<ul style="list-style-type: none"> • Commentaries and letters • Consensus reports • Systematic and non-systematic reviews • Articles reporting cost estimates that are not based on data (eg, publications making general reference to cost burden)
Limits	<ul style="list-style-type: none"> • Publication after January 1, 1999 • Conference presentations published after May 2017 • English language[†] • Publications reporting any relevant UK data[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> • Publication prior to December 31, 1998 • Conference presentations published before May 2017 • Publications not reporting any UK data[‡]

STUDIESELEKSJON

Tittel og samandrag vart gjennomgått av to uavhengige personar. Der det på bakgrunn av samandrag og tittel var usikkert om publikasjonen var relevant, vart ei fulltekstvurdering gjort. Ved usemje mellom dei to personane, vart ein tredje person konsultert. Ingen studiar vart ekskludert på bakgrunn av tittel og samandrag aleine. Flytskjema for begge litteratursøka er presentert i Figur 2.



Figur 2: PRISMA-flytskjema for litteratursøket

INKLUDERTE STUDIAR

Det kliniske litteratursøket identifiserte 52 unike studiar (Tabell 10); 17 av desse var i bDMARD-naive pasientar, 1 var i bDMARD-IR pasientar, 12 var i blanda populasjonar, og 22 studiar opplyste ikkje status for tidlegare behandling med bDMARD. Ti studiar var einarma, ein studie var todelt med open einarma fase (del A) fulgt av dobbelblinda, placebokontrollert fase (del B), 30 var placebokontrollerte randomiserte studiar, og 11 studiar var randomiserte studiar med aktiv kontroll.

Trettisju unike studiar/analyser vart identifisert i det ikkje-kliniske/helseøkonomiske litteratursøket. Av desse var 25 økonomiske analysar, tre rapportar om ressursbruk i helsevesenet, ein rapport om nyttevekter, og åtte publikasjonar om produktivitet og AS.

AbbVie har levert ei grundig skildring av inkluderte og ekskluderte studiar, med grunngjeving for eksklusjon.

Tabell 10: Inkluderte studiar, med relevante datakutt, oppfølgingstid og endepunkt

Study	Population	Study design	Randomise d/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duratio n of follow- up	Primary outcome	Secondary references
bDMARD-naive							
Adalimumab							
Huang 2014(10) ^{a,b} ; China; 24 wks; 12-wk RCT, 12-wk extension (full report)	Adult Chinese patients with active AS, IR/I to NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (12 wks), phase 3 followed by 12-wk OL phase Crossover: One-way; PBO patients switched to ADA at wk 12 Rescue therapy: ADA 40 mg	344/334	ADA 40 mg Q2W SC (229)/ PBO Q2W SC (115)/ ±NSAIDs, oral CS, or csDMARD (MTX or SUL) or standard analgesics at stable dose	24 wks	ASAS20 at wk 12	—
Pedersen 2016(11) ^a [DANISH]; Denmark; 48 wks; 12-wk RCT, crossover at wk 12–wk 24, 24-wk follow-up (full report)	Adult Danish patients with SpA diagnosis and presence of sacroiliitis on imaging, IR to NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (12 wks), crossover at wk 12 Crossover: One-way; PBO patients switched to ADA at wk 12	52/52	ADA 40 mg Q2W SC (25)/ PBO Q2W SC (27)/ NSAIDs at a steady dose to wk 12	48 wks	≥50% reduction in BASDAI or 20-mm reduction (100-mm VAS) in BASDAI to wk 24	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		Rescue therapy: NR (at discretion of treating physician)					
van der Heijde 2006 [ATLAS](12); United States, Belgium, France, Germany, Italy, The Netherlands, Spain, Sweden, United Kingdom; 5 y (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (24 wks), phase III, followed by OL phase up to 5 y Crossover: One-way; patients who did not achieve ASAS20 at wk 12, 16, or 20 were eligible for "early-escape" OL treatment with ADA 40 mg Rescue therapy: ADA 40 mg	315/307	ADA 40 mg Q2W SC (208)/ PBO Q2W SC (107)/ SSZ, MTX, LEF, CS	24 wks; 5-y follow-up published in Kimel 2011(13)	ASAS20 at wk 12 with absolute improvement from BL of ≥ 1 unit in ≥ 3 of the following 4 domains: PGA (VAS, 0–10), total back pain (VAS, 0–10), BASFI (assessed with VAS, 0–10), and inflammation, mean severity and duration of morning stiffness (BASDAI; VAS, 0–10); also, no deterioration from BL	Davis 2007(14) Revicki 2008(15) Kimel 2011(13)
Lambert 2007 [M03-606](16); Canada; 52 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS, IR or intolerance with ≥1 NSAID	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (24 wks), phase III, with switch to ADA to wk 52 Crossover: One-way; at wk 24, PBO patients switched to ADA 40 mg Rescue therapy: ADA 40 mg	82/82	ADA 40 mg Q2W SC (38)/ PBO Q2W SC (44)/ MTX, SSZ, CS	52 wks	ASAS20 at wk 12	Maksymowych 2008(17)
Etanercept							
Braun 2011 [ASCEND](18); Europe, Latin	Adult patients with axial and peripheral AS	Multicentre, DB, randomised;	566/566	ETN 50 mg QW SC (379)/	16 wks	ASAS20 at wk 16	Braun 2012(19) Moots 2012(20)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
America, Asia, Australia, Middle East; 16 wks (full report)		active-controlled (SOC; 16 wks), phase IV followed by 36-wk OL phase Crossover: One-way; SSZ patients switched to ETN at wk 16 Rescue therapy: None		SSZ 3 g (target dose) PO QD (187)/ CS and NSAIDs			Damjanov 2016(21)
Davis 2003(22) ^a ; US, Canada, the Netherlands, Germany, France; 192 wks (full report)	Adult patients with moderate to severe active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase NR, followed by 168-wk OL phase Crossover: One-way; PBO patients who completed 24-wk study were given option to enrol in OLE, which was extended for a total of 168 wks Rescue therapy: NR	277/246	ETN 25 mg BIW SC (138)/ PBO BIW SC (139)/ HCQ, SSZ, MTX, and analgesics at stable dosages	24 wks; 192-wk follow-up published in Davis 2008(23)	ASAS20 at wk 12	Baraliakos 2005(24) Davis 2005(25) Boonen 2008(26) Davis 2008(23)
Calin 2004 [0881A3-311-EU](27) ^a ; Belgium, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, the United Kingdom; 108 wks (full report)	Adult patients with AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (12 wks), phase III followed by 96-wk OL phase Crossover: One-way; PBO patients	84/84	ETN 25 mg BIW SC (45)/ PBO BIW SC (39)/ DMARDs (HCQ, SSZ, MTX), NSAIDs, CS	12 wks; 108-wk follow-up published in Dijkman 2009(28)	ASAS20 at wk 12	Dijkmans 2009(28)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		switched to ETN at wk 12 Rescue therapy: None					
Choi 2008(29); Korea; 3 mo (full report)	Korean AS patients with lack of efficacy for NSAIDs or DMARDs	Single centre, single-arm, blinding NR, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: NR	132/124	ETN 25 mg BIW SC (124)/ NA/ Permitted but NR	3 mo	ASAS20, BASFI, KBASDAI at mo 3	—
Navarro- Sarabia 2011 [LOADET](30); Spain; 12 wks (full report)	Adult patients with AS who had failed treatment with ≥ 2 NSAIDs at maximum recommended doses during ≥ 3 months	Multicentre, DB, randomised, active- controlled, phase IV Crossover: No Rescue therapy: None	108/108	ETN 50 mg BIW SC (54)/ ETN 50 mg QW SC (54)/ DMARDs and CS	12 wks	ASAS20 at wk 12	—
Giardina 2010(31); Italy; 2 y (full report)	Patients with AS who were non- responders to oral NSAIDs and naïve for DMARDs or other TNF- blocking agents	Number of centres NR, OL, randomised, active- controlled, phase NR Crossover: No Rescue therapy: NR	50/50	ETN 50 mg QW SC (25)/ INF 5 mg/kg at wks 0, 2, 6, and then Q6W IV (25)/ NR (patients had to be naïve for DMARDs or other TNF blocking agents)	2 y	Primary NR; ASAS 20 and 40 at wk 12, and changes from BL in BASFI, BASMI and BASDAI at wk 12 for ETN50 and INF5	—
Dougados 2011 [SPINE](32); France, Germany, The Netherlands, and Hungary; 24 wks (full report)	Adult (18–70 years) patients with advanced active AS, IR to optimal NSAID therapy (≥ 2 NSAIDs at maximal tolerated dose for >3 months and according to opinion of investigator)	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (12 wks), phase IV, followed by 12-wk OL phase Crossover: One-way; at 12 wks, PBO patients crossed over	82/82	ETN 50 mg QW SC (39)/ PBO QW SC (43)/ NR	12 wks; 24-wk follow- up publishe d in Dougad os 2012(33)	Change from BL in BASDAI at wk 12	Dougados 2012(33)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		to ETN Rescue therapy: None					
Golimumab							
Bao 2014(34) ^a ; China; 52 wks (full report)	Adult (≥18 years) Chinese patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (24 wks), phase III including an OL phase to 52 wks	213/213	GOL 50 mg Q4W SC (108)/ PBO Q4W SC (105)/ SSZ, MTX, HCQ, CS	52 wks	ASAS20 at wk 14	—
		Crossover: One-way; at wk 16, patients with <20% improvement from BL in both total back pain and morning stiffness entered DB early escape, (ie, PBO patients switched to GOL) Rescue therapy: GOL 50 mg					
Inman 2008 [GO- RAISE](35) ^{a,c} ; United States, Canada, Europe, and Asia; 256 wks (full report)	Adult patients with AS who were IR to current or previous NSAIDs or DMARDs	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (24 wks), phase III with long-term extension to 5 y	356/356	GOL 50 mg or 100 mg 2 injections Q4W SC (GOL50: 138; GOL100: 140)/ PBO 2 injections Q4W SC (78)/ MTX, SSZ, HCQ, CS	24 wks; 252-wk (efficacy) and 268-wk (safety) follow- up publishe d in Deodhar 2015(36)	ASAS20 at wk 14	Braun 2012(37) Braun 2012(38) ENREF 47 Braun 2014(39) van der Heijde 2014(40) Deodhar 2015(36)
		Crossover: One-way; at wk 16, patients with <20% improvement from BL in both total back pain and					

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		morning stiffness entered DB early escape (ie, PBO patients switched to GOL50, GOL50 patients switched to GOL100) Rescue therapy: GOL50 or GOL100					
Infliximab							
Brandt 2000(41) ^d ; Germany; 12 wks (full report)	Patients with active AS	Single centre, single-arm, blinding NR, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: NR	11/10	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, 6 IV (11)/ NA/ NR	12 wks	Primary NR; BASDAI, BASFI, BASMI, VAS for inflammatory back pain at wks 2 and 12; SF-36 at wk 4	—
Maksymowych 2010(42); Canada; 12 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: None	36/32	INF 3 mg/kg at wk 0, 2, 6 IV (18)/ PBO at wk 0, 2, 6 IV (18)/ NR	12 wks	ASAS20 at wk 12	—
Upadacitinib							
van der Heijde 2019 [SELECT-AXIS 1](43); North America, Europe, Asia and Oceania; 14 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS, previously untreated with biological DMARDs, and had IR to ≥ 2 or intolerance or contra-indication to NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase II/III followed by 90-wk OL phase Crossover: NR Rescue therapy: None	187/187	UPA 15 mg QD PO (93)/ PBO QD PO (94)/ SSZ, MTX, HCQ, MSZ, glucocorticoids	14 wks	ASAS40 at wk 14	van der Heijde 2019(44)
Biosimilars							

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
Park 2013 [PLANETAS](45); Europe, Asia and Latin America; 102 wks (full report)	Patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, active-controlled, phase I (54 wks), followed by 48-wk OLE Crossover: One-way; Patients continuing into OLE received CT-P13 to wk 102. Rescue therapy: None	250/250 (223 for PK analyses)	CT-P13 (INF bio) 5 mg/kg at wk 0, 2, 6, then Q8W IV (125)/ INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6, then Q8W IV (125)/ Glucocorticoids	30 wks; 102-wk follow-up published in Park 2017(46)	PK equivalence between CT-P13 and INF (AUC and Cmax,ss) between wks 22 and 30	Park 2016(47) Park 2017(46)
bDMARD-experienced							
Deodhar 2018 [GO-ALIVE](48); Canada, Germany, Republic of Korea, Mexico, Poland, Russia, Ukraine, and the United States; 52 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS and either IR or intolerance to NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (16 wks), phase III with long-term extension to 52 wks Crossover: One-way; PBO patients switched to GOL at wk 16 Rescue therapy: GOL 2 mg/kg	208/204	GOL 2 mg/kg at wk 0, 4, and 12, then Q8W IV (105)/ PBO at wk 0, 4, and 12 IV (103)/ MTX, SSZ, HCO, NSAIDs, other analgesics, low-dose CS at stable doses	28 wks; 60-wk follow-up published in Reveille 2019(49)	ASAS20 at wk 16	Deodhar 2017(50) Deodhar 2017(51) Deodhar 2017(52) Reveille 2017(53) Reveille 2017(54) Reveille 2017(55) Reveille 2019(56) Reveille 2019(49)
Combination bDMARD-naïve and bDMARD-experienced							
Adalimumab							
Haibel 2006(57); NR; 52 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with moderate to severe active AS, IR to NSAIDs	Number of centres NR, single-arm, OL, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: ADA 40 mg	15/15	ADA 40 mg Q2W SC (15)/ NA/ SSZ, MTX, CS	52 wks	BASDAI50, ASAS40 at wk 12	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
Rudwaleit 2009 [RHAPSODY](58) ^e ; Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, and United Kingdom; 20 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with AS, with BASDAI score ≥4 despite treatment with ≥1 NSAID	Multicentre, single-arm, OL, phase III Crossover: NA Rescue therapy: None	1250/1250	ADA 40 mg Q2W SC (1250)/ NA/ DMARDs, glucocorticoids	20 wks	BASDAI50, ASAS40, and ASAS partial remission at wk 12	Rudwaleit 2009(59) Rudwaleit 2010(60) Rudwaleit 2011(61)
Certolizumab pegol							
Landewé 2014 [RAPID-axSpA](62) ^e ; Europe, North America, Latin America; 204 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with active axSpA (including AS), IR or intolerant to ≥1 NSAID during ≥30 days of continuous therapy (highest tolerated dose) or ≥2 weeks each for ≥2 NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (24 wks), phase III followed by dose-blind phase to wk 48 then OL phase to wk 204 Crossover: One-way; at wk 16 (early escape) and wk 24 (PBO completers), PBO crossed over to dose-blind CZP to wk 48 and OL to wk 204. Rescue therapy: CZP 200 mg or 400 mg	178 (AS)/178	CZP 400 mg at wk 0, 2, and 4 (loading dose) followed by either CZP 200 mg Q2W or CZP 400 mg Q4W SC (CZP400: 56; CZP200: 65)/ PBO Q2W SC (57)/ DMARDs	24 wks; 96-wk follow-up published in Sieper 2015(63)	ASAS20 at wk 12	Sieper 2015(64) Sieper 2015(63)
Landewé 2019 [C-OPTIMISE](65) ^e ; NR;	Adult patients with early axial spondyloarthritis (axSpA, AS/ radiographic	Number of centres NR, phase III Part A: single-	407 (AS)/407	CZP 400 mg at wk 0, 2, and 4, then 200 mg Q2W SC (407)/	48 wks	NR	Landewé 2018(66) Landewé 2019(67) Landewé 2019(68) ENREF

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
96 wks (conference abstract)	axSpA and non-radiographic axSpA)	arm, OL (48 wks) Part B: DB, PBO-controlled (48 wks), randomisation NR (data NR) Crossover: NA Rescue therapy: None		NA/ NR			62
Secukinumab							
Baeten 2013(69); Germany, Netherlands, United Kingdom; 6 wks (full report)	Adult (18–65 years) patients with active AS, irrespective of maximum tolerated doses of NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase II Crossover: No Rescue therapy: None	30/29	SEC 10 mg/kg at wk 0 and 3 IV (24)/ PBO at wk 0 and 3 IV (6)/ MTX, LEF, SSZ, AZA, CsA, CS	28 wks	ASAS20 at wk 6	—
Baeten 2015 [MEASURE 1](70); Belgium, Bulgaria, Canada, France, Germany, Italy, Mexico, Netherlands, Peru, Russia, Taiwan, Turkey, United Kingdom, United States; 5 y (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (16 or 24 wks), phase III, with switch to SEC for total of 2 years, followed by 3-y extension Crossover: One-way; PBO patients were randomly reassigned (1:1) to receive SEC 150 or 75 mg from wk 16 (non-responders) or wk 24	371/371	SEC 10 mg/kg (loading dose) at wk 0, 2, and 4 IV, then SEC 150 mg or 75 mg Q4W SC starting at week 8 (SEC150: 125; SEC75: 124)/ PBO at wk 0, 2, and 4 IV, then Q4W SC (122)/ MTX, SSZ, glucocorticoid	5 y	ASAS20 at wk 16	Braun 2016(71) Deodhar 2016(72) Baraliakos 2017(73) Baraliakos 2017(74) Deodhar 2017(75) Braun 2017(76) Kvien 2017(77) Kvien 2018(78) Marzo-Ortega 2018(79) Baraliakos 2018(80) Baraliakos 2018(81) Tseng 2018(82) Baraliakos 2019(83) Baraliakos 2019(84) Braun 2019(85) Emery 2019(86)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		(responders) Rescue therapy: SEC 75 mg or 150 mg					
Baeten 2015 [MEASURE 2](70); Austria, Canada, the Czech Republic, Finland, Germany, Italy, Netherlands, Russia, Singapore, Spain, Switzerland, United Kingdom, United States; 5 y (full report)	Adult (≥18 years) patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (16 wks), phase III, with switch to SEC for total of 5 y Crossover: One-way; at wk 16, PBO patients were re- randomised to receive SEC 150 mg or 75 mg, regardless of clinical response. Rescue therapy: None	219/219	SEC 150 mg or 75 mg at wk 0, 1, 2, and 3, then Q4W starting at wk 4 SC (SEC150: 72; SEC75:73)/ PBO at wk 0, 1, 2, and 3, then Q4W SC (74)/ MTX, SSZ, glucocorticoid	5 y	ASAS20 at wk 16	Deodhar 2017(87) Kivitz 2017(88) Marzo-Ortega 2017(89) Marzo-Ortega 2017(90) Marzo-Ortega 2017(91) Sieper 2017(92) Tahir 2018(93) Deodhar 2019(94) Marzo-Ortega 2019(95) Marzo-Ortega 2019(96) Marzo-Ortega 2019(97) Beake 2020(98) Marzo-Ortega 2020(99)
Kishimoto 2020 [MEASURE 2- J](100); Japan; 52 wks (full report)	Adult (≥ 18 years) Japanese patients with active AS, despite current or previous treatment with highest recommended doses of NSAIDs	Multicentre, single-arm, OL, phase III Crossover: NA Rescue therapy: None	30/30	SEC 150 mg at wk 1, 2, 3, and 4, then Q4W SC (30)/ NA/ MTX, SSZ, CS	52 wks	ASAS20 at wk 16	Kishimoto 2019(101)
Pavelka 2017 [MEASURE 3](102); USA, Belgium, Czech Republic, Germany, Greece, Mexico, Portugal, Russian Federation,	Adult (≥ 18 years) patients with moderate to severe AS, IR highest recommended NSAID dose with an acceptable side effect profile for the	Multicentre, DB, randomised, PBO- controlled (16 wks), phase III, with switch to SEC for total of 3 y Crossover:	226/222	SEC 10 mg/kg at wk 0, 2, and 4 IV (loading dose), then SEC 300 mg or 150 mg Q4W SC starting at wk 8 (SEC300: 76; SEC150: 74)/	3 y	ASAS20 at wk 16	Pavelka 2017(103) Kivitz 2018(104) Cecena 2019(105) Pavelka 2020(106)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
Spain, and the UK; 3 y (full report)	patient	One-way; at wk 16, PBO patients were re-randomised (1:1) to receive either SEC 300 mg or 150 mg Rescue therapy: None		PBO at wk 0, 2, and 4 IV, then Q4W SC starting at wk 8 (76)/ MTX, SSZ, CS			
Kivitz 2018 [MEASURE 4](107); Australia, Austria, Bulgaria, Canada, the Czech Republic, Denmark, Finland, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Russian Federation, Slovakia, Spain, Switzerland, the United Kingdom, and the United States; 104 wks (full report)	Adult (≥ 18 years) patients with active AS, despite treatment with maximum tolerated doses of NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (16 wks), phase III, with switch to SEC to wk 104 Crossover: One-way; at wk 16, PBO patients were switched to SEC 150 mg Rescue therapy: None	350/350	SEC 150 mg (with/without loading dose) at wk 0, 1, 2, and 3 (loading dose) then Q4W starting at wk 4 SC (SEC150: 116; SECnoLD150: 117)/ PBO at wk 0, 1, 2, and 3, then Q4W SC (117)/ MTX, SSZ, CS	104 wks	ASAS20 at wk 16	—
Huang 2019 [MEASURE 5](108) ^e ; China, Czech Republic, South Korea and United Kingdom; 52 wks (conference abstract)	Chinese patients with active AS	Number of centres NR, blinding NR, randomised, PBO-controlled (16 wks), phase III, with switch to SEC to wk 52 Crossover: One-way; at wk 16, PBO patients were switched to SEC 150 mg Rescue	458/458	SEC 150 mg at wk 1, 2, 3, and 4, then Q4W SC (305)/ PBO at wk 1, 2, 3, and 4, then Q4W SC (153)/ NR	52 wks	ASAS20 at wk 16	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
therapy: None							
Biosimilars							
Su 2020(109) ^e ; China; 24 wks (full report)	Adult (18–65 years) patients with active AS, who were refractory to >1 type of NSAIDs or DMARDs during standard treatment for >4 weeks	Multicentre, DB, randomised, active-controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: NR	648/648	HS016 (ADA bio) 40 mg Q2W SC (416)/ ADA 40 mg Q2W SC (232)/ MTX, SSZ	24 wks	ASAS20 at wk 24	—
bDMARD treatment history not reported							
Adalimumab							
Hu 2012(110); China; 24 wks (full report)	Adult (≥18 and ≤65 years) patients with active AS, IR or intolerant to one NSAID	Single centre, DB, randomised, PBO-controlled (12 wks), phase NR, followed by 12-wk OL phase Crossover: One-way; at wk 12, PBO patients switched to OL ADA 40 mg Rescue therapy: NR	46/46	ADA 40 mg Q2W SC (26)/ PBO Q2W SC (20)/ NR	24 wks	Change from BL in BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS, MRI of lumbar spine and sacroiliac joints, and lumbar spine FDL at wk 12	—
Krabbe 2018(111); Denmark; 48 wks (full report)	Adult (18–85 years) patients with axSpA, despite treatment with NSAIDs	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (6 wks), phase IV, with switch to ADA to wk 24 or 48 (depending on response) Crossover: One-way; at wk 6, PBO patients	50/49	ADA 40 mg Q2W SC (25)/ PBO Q2W SC (24)/ NR	48 wks	BASDAI50 or BASDAI improvement ≥2.0 at wk 24	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		switched to ADA 40 mg until wk 24. At wk 24, clinical responders continued ADA40; non-responders were allowed treatment with other drugs following local treatment guidelines. Rescue therapy: ADA 40 mg					
Etanercept							
Barkham 2010(112); UK; 12 wks (full report)	Adults with active AS	Single centre, DB, randomised, PBO-controlled, phase NR	40/40	ETN 25 mg BIW SC (20)/ PBO BIW SC (20)/ NR	12 wks	Change in AS-WIS after 12 wks	—
		Crossover: No Rescue therapy: NR					
Brandt 2003(113); Germany; 30 wks (full report)	Patients with active AS	Number of centres NR, DB, randomised, PBO-controlled (6 wks), phase NR, with switch to ETN for 12 wks, followed by 12-wk observational period	33/30	ETN 25 mg BIW SC (14)/ PBO BIW SC (16)/ NR	30 wks	BASDAI50 at wk 6	—
		Crossover: One-way; at 6 wks, PBO patients were switched to ETN for 12 wks Rescue therapy:					

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
None							
van der Heijde 2006(114); Belgium, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, The Netherlands, Poland, Portugal, Spain, the UK; 12 wks (full report)	Adult (18–70 years) patients with active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: None	356/356	ETN 50 mg QW or 25 mg BIW SC (ETN50: 155; ETN25: 150)/ PBO BIW SC (51)/ DMARDs, CS	12 wks	ASAS20 at wk 12	Braun 2007(115)
Chou 2010(116); China (Taiwan); 12 wks (full report)	Chinese patients with severe active AS who failed NSAIDs and/or salazopyrin	Multicentre, single-arm, OL, phase IV Crossover: NA Rescue therapy: NR	46/46	ETN 25 mg BIW SC (46)/ NA/ NR	12 wks	ASAS20 at wk 12	—
Song 2011 [ESTHER](117); Germany; 48 wks (full report)	Adult (18–50 years) patients with axSpA and BASDAI ≥ 4 and a back pain score ≥ 4 , despite treatment with NSAIDs	Multicentre, OL, randomised, active-controlled (SOC; 48 wks), phase II, with discontinuation, switch, or continuation to wk 108 based on response Crossover: One-way; depending on response at wk 48, patients could receive ETN (no ASAS remission at wk 48 or flare after achieving remission) or receive no further treatment (ASAS plus	76/76	ETN 25 mg BIW SC (40)/ SSZ 2–3g QD PO (36)/ NR	12 mo	Change of active inflammatory lesions in SI joints and spine on MRI at wk 48	Song 2011(118) Song 2012(119) Song 2013(120)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		MRI remission) to wk 108 Rescue therapy: for SSZ intolerance, patients could receive MTX 15–20 mg QW PO					
Gorman 2002(121); United States; 10 mo (full report)	Adult (≥ 18 years) patients with active AS despite accepted treatments	Number of centres NR, DB, randomised, PBO-controlled (16 wks), phase NR, with option to enrol in 6-mo OL phase Crossover: NR Rescue therapy: NR	40/40	ETN 25 mg BIW SC (20)/ PBO BIW SC (20)/ DMARDs, CS	10 mo	>20% improvement in >3 of 5 measures of disease activity ^f	—
Golimumab							
Mok 2015(122); China; 48 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with active axSpA, IR to NSAID treatment ≥ 3 months	Number of centres NR, OL, randomised, active-controlled, phase IV Crossover: No Rescue therapy: None	30/29	GOL 50 mg Q4W SC (20)/ Pamidronate 60 mg Q4W IV (10)/ NR	48 wks	ASAS20 at wk 48	—
Tam 2014(123); China; 12 mo (full report)	Patients with AS, IR to ≥2 NSAIDs during a 3-month period, failure of intra-articular steroids (if indicated), and failure of SSZ (in patients with predominantly peripheral arthritis)	Single centre, DB, randomised, PBO-controlled, phase IV Crossover: One-way; at 6 mos, patients who failed to achieve ASAS20 were unblinded. Patients	41/41	GOL 50 mg QM SC (20)/ PBO QM SC (21)/ MTX, SSZ, CS	12 mo	Progression of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness markers over 6 mos	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		receiving PBO were permitted to receive OL GOL. All other patients continued to receive their assigned treatment. Rescue therapy: GOL 50 mg					
Infliximab							
van der Heijde 2005 [ASSERT](124); United States, Canada, and Europe; 2 y (full report)	Patients with AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (24 wks), phase III, with OL phase to 96 wks Crossover: One-way; at wk 24, PBO patients switched to INF to 96 wks. Patients in the INF5 group were given a PBO infusion at wk 26 to maintain the blind. Rescue therapy: None	279/279	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, 6, 12, and 18 IV (201)/ PBO at wk 0, 2, 6, 12, and 18 IV (78)/ NR	24 wks; 2-y follow-up published in Braun 2008(125) and van der Heijde 2008(126)	ASAS20 at wk 24 with absolute improvement from BL of ≥ 1 unit in ≥ 3 of the following 4 domains: PGA, spinal pain, BASFI, and morning stiffness; also, no deterioration from BL	Braun 2006(127) Braun 2008(125) van der Heijde 2008(126)
Braun 2002(128); Germany; 2 y (full report)	Patients with severe active AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (12 wks), phase III, with OL phase to 102 wks Crossover: One-way; at wk 12, PBO patients were switched to	70/69	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6 IV (34)/ PBO at wk 0, 2, and 6 IV (35)/ NR	12 wks; 102-wk follow-up published in Braun 2005(129)	BASDAI50 at wk 12	Braun 2003(130) Braun 2005(129)

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
		OL INF 5 mg to wk 54; at wk 54, INF5-INF5 and PBO-INF5 groups had option to continue INF 5 mg/kg Q6W OL to 102 wks. Rescue therapy: NR					
Inman 2010 [CANDLE](131); Canada; 58 wks (full report)	Adult (≥18 years) patients with AS	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled (12 wks), phase III, followed by 46-wk OL phase Crossover: One-way; PBO group crossed over to receive INF 3 mg/kg at wk 14, 16, and 22, and Q8W thereafter to wk 52. Rescue therapy: None	76/76	INF 3 mg/kg at wk 0, 2, and 6 IV (39)/ PBO at wk 0, 2, and 6 IV (37)/ NR	52 wks	ASAS20 at wk 12	—
Haibel 2008(132); Germany; 28 wks (full report)	Adult (18-60 years) patients with AS, IR to NSAIDs	Multicentre, single-arm, OL, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: NR	101/101	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, 6, 12, 18, and 24 IV (101)/ NA/ NA (concomitant use of DMARDs or CS not permitted)	28 wks	SF-36 at wk 28	—
Sieper 2014 [INFAST](133); Austria, Belgium, Denmark, France,	Adult (18-48 years) patients with active axSpA	Multicentre, DB, randomised, PBO-controlled, phase III	158/156 (Efficacy); 157 (Safety)	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, 6, 12, 18, and 24 IV (105)/ PBO at wk 0, 2, 6, 12, 18,	28 wks	ASAS partial remission criteria at wk 28	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
Germany, Hungary, Russia, South Korea, and Ukraine; 28 wks (full report)		Crossover: No Rescue therapy: None		and 24 IV (51)/ Naproxen, 1,000 mg QD PO			
Stone 2001(134); Canada; 14 wks (full report)	Patients with AS	Single centre, single-arm, OL, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: NR	21/18	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6 IV (21)/ NA/ MTX, SSZ, CS	14 wks	BASDAI, BASFI, total body and spinal pain, PGA and physician global assessment, Dougados Functional Index, Kruppe fatigue index, and HAQ at wk 14	—
Temekonidis 2003(135); Greece; 52 wks (full report)	Patients with severe refractory active AS	Number of centres NR, single-arm, OL, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: None	25/25	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6, then Q8W IV (25)/ NA/ MTX, SSZ, CS	52 wks	20% GAP reduction at wk 52	—
Viapiana 2014(136); Italy; 6 mo (full report)	Patients with AS, IR to NSAIDs within 12-wk run-in period	Single centre, OL, randomised, active-controlled, phase NR Crossover: No Rescue therapy: NR	60/60	INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 4, then Q6W IV (30)/ Neridronate 100 mg QM IV (30)/ SSZ	6 mo	Change from BL in BASDAI at mo 3 and 6	—
Biosimilars							
Rao 2017(137); India; 24 wks (conference abstract)	Patients with AS	Number of centres NR, single-arm, OL, phase NR Crossover: NA Rescue therapy: NR	50/50	Exemptia (ADA bio) 40 mg BIM SC (50)/ NA/ NR	1 y	Change from BL in BASDAI and BASFI at wk 24	—

Study	Population	Study design	Randomised/ analysed, N/n	Intervention (n)/ comparator (n)	Duration of follow-up	Primary outcome	Secondary references
Tu 2019(138); China; 24 wks (conference abstract)	Patients with active AS	Number of centres NR, DB, randomised, active- controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: NR	554/554	BAT1406 (ADA bio) 40 mg Q2W, route of administratio n NR (363)/ ADA 40 mg Q2W SC (191)/ NR	24 wks	ASAS20 at wk 12	—
Xu 2019(139); China; 24 wks (full report)	Adult (18-65 years) patients with AS, not responsive to, IR, or intolerant to NSAIDs ≥4 weeks	Multicentre, DB, randomised, active- controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: NR	438/438	IBI303 (ADA bio) 40 mg Q2W SC (220)/ ADA 40 mg Q2W SC (218)/ SSZ, MTX	32 wks	ASAS20 at wk 24	Xu 2018(140)
Denisov 2018 [ASART- 2](141); NR; 54 wks (conference abstract)	Adult (18- 65 years) patients with active AS	Number of centres NR, DB, randomised, active- controlled, phase III Crossover: No Rescue therapy: NR	199/199	BCD-055 (INF bio) 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6, then Q8W IV (132)/ INF 5 mg/kg at wk 0, 2, and 6, then Q8W IV (67)/ NR	54 wks	ASAS20 at wk 30	—

DATAUTTREKK

Informasjon om studiedesign, intervensjon, primære og sekundære endepunkt, inklusjons- og eksklusjonskriterier, grunnlinjekarakteristika, oppfølgingstid, andre samtidige behandlingar, relevante resultat og sikkerhetsdata vart trekt ut frå dei inkluderte studiane av ein person; uttrekket vart kvalitetssikra av ein annan person. Relevante data vart trekt ut frå hovudpublikasjonen og frå andre relevante publikasjonar med t.d. nyare datakutt eller subgruppeanalyser. Informasjon om tid sidan diagnose og/eller symptomvarigheit vart trekt ut der dette var tilgjengeleg. Sjå Tabell 10 for uttrekte primærendepunkt, oppfølgingstider og datakutt.

Metoden for datauttrekk for ikkje-kliniske/helseøkonomiske studiar var tilsvarande: uttrekte data inkluderte type økonomisk analyse, geografisk region, studieformål, modelltype, tidshorisont, diskonteringsrater, analyseperspektiv, valuta, populasjonskarakteristika, nyttevekter, effektmål (LY, QALY) og basecaseresultat (t.d. IKER).

KVALITETSVURDERING

Alle studiane vart vurdert for bias som kan påverke korvidt studieresultata er representative for reell pasientpopulasjon av AbbVie (142). Sju domener vart undersøkt, inkludert blinding (utprøvar, pasient, behandlingstilordning), manglande data, selektiv rapportering og randomisering, og studiane vart klassifisert som «låg risiko», «høg risiko» eller «uklår risiko». Kvalitetsvurderinga vart lagt ved som rapport og har ikkje påverka inklusjon eller vektlegging i NMA.

LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

AbbVie har gjennomført omfattande litteratursøk i relevante databasar og publikasjonar for både kliniske og helseøkonomiske utfallsmål knytt til aksial spondyloartritt. Søkestrengen inkluderer alle relevante namn på sjukdommen, og det var på førehand definert at berre behandling av aktiv AS skulle inkluderast. Både originale og biotilsvarande legemiddel er søkt etter. Endepunkta som er trekt ut er relevante, og inkluderer både effektmål, sikkerheit og livskvalitet.

INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

AbbVie har levert tre nettverksmetaanalysar (NMA) med studiane identifisert i det systematiske litteratursøket:

- 1) inkluderte alle relevante studiar, uavhengig av pasientpopulasjon, med datakutt frå veke 12 for upadacitinib (UPA)
- 2) inkluderte berre studiar/subpopulasjonar med bDMARD-naive pasientar, med datakutt frå veke 12 for UPA
- 3) inkluderte berre studiar/subpopulasjonar med bDMARD-naive pasientar, med datakutt frå veke 14 for UPA

Målet med analysane var å samanlikne den relative effekten av upadacitinib (UPA) med andre biologiske (anti-TNF, anti-IL-17) og målretta (JAK-hemmar) sjukdomsmodifiserande antirevmatiske legemiddel (DMARDs) i vaksne pasientar med aktiv AS som ikkje kunne kontrollerast med ikkje-steroid antiinflammatoriske legemiddel (NSAID-IR). I tillegg til NSAID-IR-populasjonen, vart det trekt ut data for pasientar som også hadde utilstrekkelig eller ingen respons på tidlegare biologiske (b)DMARDs. Datauttrekket inkluderte utfallsmål (sjå Tabell 11), studiedesign og pasientkarakteristika ved baseline. Berre studiar med EMA-godkjente doseringar vart inkludert; studiar med fleire armar med godkjente og ikkje-godkjente doseringar vart inkludert og armane med ikkje-godkjent dosering vart ekskludert frå nettverket. Intervensjonar EMA-godkjenning var inkludert med alle doseringar.

Tabell 11: Legemiddel og -dosering inkludert i analysane

Treatment (Brand)	Bio-similar(s)	Administration method	EMA-licensed dose(s) *unless otherwise indicated	Treatment dose(s) studied in RCTs	Code for treatment dose(s)
Upadacitinib (Rinvoq®)	None	Oral	15 mg QD (<i>dose in trial</i>)*	15 mg QD	UPA15
Tofacitinib (Xeljanz®)	None	Oral	5 mg BID (<i>US-licensed dose for RA and PsA</i>)*	2 mg BID 5 mg BID 10 mg BID	TOF2 TOF5 TOF10
Ixekizumab (Taltz®)	None	SC injection	LD 160 mg at week 0, then MD 80 mg Q4W (<i>US-approved dose</i>)*	80 mg Q4W	IXE80Q4W
Secukinumab (Cosentyx®)	None	SC injection (IV loading for some doses studied)	SC LD 150 mg at weeks 0, 1, 2, 3, then SC MD 150 or 300 mg Q4W starting at week 4	80 mg Q2W SC LD 150 mg at weeks 0, 1, 2, 3, then SC MD 150 mg Q4W starting at week 4 IV LD 10 mg/kg at weeks 0, 2, 4, then SC MD 150 mg Q4W starting at week 8 SC MD 150 mg Q4W	IXE80Q2W SEC150 SEC_noLD150

Treatment (Brand)	Bio-similar(s)	Administration method	EMA-licensed dose(s) *unless otherwise indicated	Treatment dose(s) studied in RCTs	Code for treatment dose(s)
				IV LD 10 mg/kg at weeks 0, 2, 4, then SC MD 300 mg Q4W starting at week 8	SEC300
Adalimumab (Humira®)	Amgevita; Halimatoz; Hefiya; Hulio; Idacio; Imraldi; Kromea	SC injection	40 mg Q2W	40 mg Q2W	ADA40
Certolizumab pegol (Cimzia®)	None	SC injection	LD 400 mg at weeks 0, 2, 4, then MD 200 mg Q2W or 400 mg Q4W	LD 400 mg at weeks 0, 2, 4, then MD 200 mg Q2W	CZP200
				LD 400 mg at weeks 0, 2, 4, then MD 400 mg Q4W	CZP400
Etanercept (Enbrel®)	Benepali; Erelzi; Lifmior; Brenzys	SC injection	25 mg BIW or 50 mg QW	25 mg BIW	ETN25
				50 mg QW	ETN50
Golimumab (Simponi®)	None	SC injection (IV for one dose studied)	50 mg Q4W, for patients weighing >100 kg with no response after 3-4 doses, 100 mg Q4W can be considered	50 mg Q4W	GOL50
				100 mg Q4W	GOL100
Infliximab (Remicade®)	CT-P13; Remsima; Inflectra; Renflexis	IV infusion	LD 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, then MD every 6-8 weeks	LD 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, then MD every 6-8 weeks	INF5

BID=twice daily; BIW=twice weekly; EMA=European Medicines Agency; IV=intravenous; LD=loading dose; MD=maintenance dose; QD=once daily; QW=once weekly; Q4W=every 4 weeks; Q2W=every 2 weeks; RCT=randomized clinical trial; SC=subcutaneous.

STUDIEDESIGN

Av dei 56 kliniske studiane identifisert i litteratursøket (sjå Tabell 12), vart 24 inkludert i nettverksmetaanalysen. Ein enkel oppsummering av kva studiar som var ekskludert er presentert i Tabell 12. Alle inkluderte studiar var randomiserte, placebokontrollerte og dobbeltblinda studiar med minst 12 veker blinda studieperiode før ev. overkryssing i behandlingsval var lov.

Tabell 12: Oversikt over studierapportar brukt i NMA

	RCTs	Publikasjonar
Number included in SLR:	56	160
RCTs included in NMA:	24	97
RCTs excluded from NMA:	32	63
Primary reasons for RCT exclusion:		
Biosimilar versus brand: Adalimumab	3	4
Biosimilar versus brand: Infliximab	2	4
Comparator does not link intervention to network: Naproxen	1	1
Comparator does not link intervention to network: Neridronate	1	1
Comparator does not link intervention to network: Pamidronate	1	1
Comparator does not link intervention to network: Sulfasalazine	2	8
Did not report outcomes at 12-16 weeks	1	1
Intervention not licensed dose: Etanercept (50 mg BIW)	1	1
Intervention not licensed dose: Golimumab (IV 2 mg/kg)	1	9
Intervention not licensed dose: Infliximab (3 mg/kg)	1	2
Intervention not relevant: Bimekizumab	1	4
Intervention not relevant: Filgotinib	1	1
No comparator (single-arm)	11	18
Study not blinded (open-label)	1	1
Study population not relevant: bDMARD-IR	1	4
Weeks randomized < 12	3	3
Records used in NMA:		32

Grunnlinjekarakteristika for studiane som vart inkludert i nettverksmetaanalysene er presentert i Tabell 13. Pasientkarakteristika er presentert separat for kvar behandlingsarm i kvar studie.

Tabell 13: Grunnlinjekarakteristika for kvar behandlingsarm i dei inkluderte studiane

Study	Treatment arm	N	bDMARD-exp. (%)	HLA-B27 (%)	Conc NSAID (%)	Conc. csDMARD (%)	Conc.t gluco-corticoid (%)	Age (years)	CRP (mg/l)	Diagnosis duration (years)	Symptoms duration (years)	BASDAI (0-10)	BASFI (0-10)
ASSERT	INF5	201	NR	86.50%	NR	NR	NR	40.00 (0.78)	15.00 (1.31)	NR	10.10 (0.61)	6.47 (0.11)	5.73 (0.13)
ASSERT	PBO	78	NR	88.46%	NR	NR	NR	41.00 (1.09)	17.00 (2.18)	NR	11.90 (1.19)	6.20 (0.18)	5.78 (0.25)
ATLAS	ADA40	208	0.00%	78.37%	79.81%	19.23%	12.02%	41.70 (0.81)	18.00 (1.53)	NR	11.30 (0.69)	6.30 (0.12)	5.20 (0.15)
ATLAS	PBO	107	0.00%	79.44%	78.51%	20.56%	5.61%	43.40 (1.09)	22.00 (2.80)	NR	10.00 (0.81)	6.30 (0.16)	5.60 (0.21)
Bao 2014	GOL50	108	0.00%	NR	66.67%	73.15%	4.63%	30.50 (0.99)	20.60 (2.04)	4.20 (0.50)	6.80 (0.62)	6.60 (0.13)	5.00 (0.23)
Bao 2014	PBO	105	0.00%	NR	72.38%	75.24%	4.76%	30.60 (0.84)	18.60 (1.94)	3.70 (0.38)	7.50 (0.59)	6.50 (0.15)	5.00 (0.23)
Barkham 2010	ETN25	20	NR	NR	NR	NR	NR	40.80 (2.17)	NR	NR	11.00 (2.24)	6.05 (0.38)	5.60 (0.44)
Barkham 2010	PBO	20	NR	NR	NR	NR	NR	39.40 (2.26)	NR	NR	20.00 (2.24)	5.46 (0.39)	5.27 (0.40)
Braun 2002	INF5	35	0.00%	91.18%	NR	0.00%	NR	40.60 (1.35)	24.00 (7.09)	NR	16.40 (1.40)	6.50 (0.21)	5.40 (0.31)
Braun 2002	PBO	35	0.00%	88.00%	NR	0.00%	NR	39.00 (1.54)	18.00 (7.09)	NR	14.90 (1.57)	6.30 (0.24)	5.10 (0.37)
Calin 2004	ETN25	45	0.00%	NR	88.89%	35.56%	15.56%	45.30 (1.42)	19.00 (2.39)	NR	15.00 (1.31)	6.10 (0.39)	6.02 (0.56)
Calin 2004	PBO	39	0.00%	NR	84.62%	41.03%	15.39%	40.70 (1.83)	24.00 (6.73)	NR	9.70 (1.31)	5.86 (0.39)	5.72 (0.56)
COAST-V	ADA40	90	0.00%	91.11%	92.22%	36.67%	NR	41.80 (1.20)	12.50 (1.86)	7.50 (0.79)	15.60 (0.98)	6.70 (0.16)	6.10 (0.22)
COAST-V	IXE80Q2W	83	0.00%	90.36%	95.18%	34.94%	NR	41.30 (1.23)	13.40 (1.68)	8.20 (0.99)	15.80 (1.16)	6.70 (0.18)	6.30 (0.23)
COAST-V	IXE80Q4W	81	0.00%	92.59%	88.89%	40.74%	NR	41.00 (1.34)	12.20 (1.48)	8.30 (1.07)	15.80 (1.24)	6.80 (0.14)	6.10 (0.20)
COAST-V	PBO	87	0.00%	89.00%	91.00%	35.63%	NR	42.70 (1.29)	16.00 (2.25)	6.80 (0.81)	16.60 (1.08)	6.80 (0.13)	6.40 (0.20)
Davis 2003	ETN25	138	0.00%	84.00%	91.30%	34.06%	13.04%	42.10 (2.48)	19.00 (2.00)	NR	10.10 (2.24)	5.81 (0.15)	5.17 (0.18)
Davis 2003	PBO	139	0.00%	84.00%	92.09%	34.53%	14.39%	41.90 (2.48)	20.00 (2.00)	NR	10.50 (2.24)	5.96 (0.14)	5.63 (0.17)
GO-RAISE	GOL100	140	0.00%	84.29%	87.86%	47.14%	12.86%	38.00 (1.07)	9.00 (1.32)	5.20 (0.74)	9.50 (0.88)	6.89 (0.12)	5.18 (0.24)
GO-RAISE	GOL50	138	0.00%	81.80%	89.86%	46.38%	18.84%	38.00 (1.07)	11.00 (1.26)	5.15 (0.63)	11.00 (0.76)	6.53 (0.13)	5.04 (0.22)
GO-RAISE	PBO	78	0.00%	84.62%	92.31%	52.56%	16.67%	41.00 (1.59)	11.50 (1.76)	7.25 (1.33)	16.00 (1.68)	6.68 (0.17)	5.06 (0.28)
Gorman 2002	ETN25	20	0.00%	95.00%	80.00%	40.00%	25.00%	38.00 (2.24)	20.00 (4.02)	NR	15.00 (2.24)	NR	4.50 (0.47)
Gorman 2002	PBO	20	0.00%	90.00%	95.00%	35.00%	10.00%	39.00 (2.24)	15.00 (2.68)	NR	12.00 (2.01)	NR	3.20 (0.56)
Hu 2012	ADA40	26	NR	96.15%	NR	NR	NR	28.20 (1.35)	24.60 (4.55)	NR	7.40 (1.12)	5.90 (0.27)	3.70 (0.41)
Hu 2012	PBO	20	NR	95.00%	NR	NR	NR	27.40 (1.61)	32.10 (6.51)	NR	7.60 (1.03)	6.20 (0.25)	3.90 (0.45)
Huang 2014	ADA40	229	0.00%	95.63%	79.48%	58.52%	3.49%	30.10 (0.57)	22.40 (1.59)	3.00 (0.25)	8.10 (0.40)	6.00 (0.09)	4.30 (0.15)
Huang 2014	PBO	115	0.00%	94.78%	78.26%	60.87%	4.35%	29.60 (0.70)	23.00 (2.80)	3.00 (0.30)	7.70 (0.44)	6.20 (0.13)	4.40 (0.21)
M03-606	ADA40	38	0.00%	86.84%	89.47%	15.79%	13.16%	41.90 (1.81)	18.00 (2.76)	NR	14.50 (1.46)	6.20 (0.28)	5.30 (0.32)
M03-606	PBO	44	0.00%	81.82%	90.91%	20.46%	15.91%	40.00 (1.64)	23.00 (3.92)	NR	12.10 (1.30)	6.50 (0.24)	5.60 (0.33)

Study	Treatment arm	N	bDMARD-exp. (%)	HLA-B27 (%)	Conc NSAID (%)	Conc. csDMARD (%)	Conc.t gluco-corticoid (%)	Age (years)	CRP (mg/l)	Diagnosis duration (years)	Symptoms duration (years)	BASDAI (0-10)	BASFI (0-10)
MEASURE 1	PBO	122	27.05%	73.77%	NR	47.54%	13.12%	43.10 (1.12)	7.90 (7.09)	8.30 (0.81)	NR	6.50 (0.14)	5.80 (0.18)
MEASURE 1	SEC150	125	26.40%	68.80%	NR	47.20%	15.20%	40.10 (1.04)	7.40 (7.09)	6.50 (0.62)	NR	6.40 (0.14)	5.60 (0.20)
MEASURE 1 (naïve)	PBO	89	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 1 (naïve)	SEC150	92	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 2	PBO	74	39.19%	78.38%	NR	24.32%	9.46%	43.60 (1.53)	8.30 (7.09)	6.40 (1.03)	NR	6.80 (0.15)	NR
MEASURE 2	SEC150	72	38.89%	79.17%	NR	25.00%	5.56%	41.90 (1.47)	7.50 (7.09)	7.00 (0.97)	NR	6.60 (0.18)	NR
MEASURE 2 (naïve)	PBO	45	0.00%	75.00%	NR	28.89%	NR	43.50 (1.98)	16.60 (2.94)	3.90 (0.92)	NR	6.80 (0.19)	NR
MEASURE 2 (naïve)	SEC150	44	0.00%	75.00%	NR	22.73%	NR	43.70 (1.94)	23.80 (7.09)	6.10 (1.30)	NR	6.70 (0.21)	NR
MEASURE 3	PBO	76	22.37%	69.74%	84.21%	32.90%	18.42%	42.70 (1.31)	20.00 (7.09)	5.20 (0.73)	NR	6.90 (0.15)	NR
MEASURE 3	SEC150	74	22.97%	70.27%	83.78%	32.43%	12.16%	42.90 (1.29)	21.10 (7.09)	6.00 (0.84)	NR	7.00 (0.16)	NR
MEASURE 3	SEC300	76	25.00%	73.68%	82.90%	43.42%	7.90%	42.10 (1.35)	13.30 (7.09)	5.30 (0.84)	NR	7.00 (0.16)	NR
MEASURE 3 (naïve)	PBO	59	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 3 (naïve)	SEC150	57	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 3 (naïve)	SEC300	57	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 4	PBO	117	29.06%	79.49%	74.40%	31.62%	11.11%	43.40 (1.15)	5.40 (7.09)	7.10 (0.85)	NR	7.10 (0.12)	NR
MEASURE 4	SEC150	116	26.72%	86.21%	85.30%	23.28%	9.48%	44.50 (1.08)	6.25 (7.09)	8.40 (1.01)	NR	7.00 (0.11)	NR
MEASURE 4	SEC150 (no LD)	117	27.35%	84.62%	83.80%	23.08%	8.55%	41.20 (1.02)	6.20 (7.09)	6.50 (0.70)	NR	6.95 (0.12)	NR
MEASURE 4 (naïve)	PBO	83	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 4 (naïve)	SEC150	85	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 4 (naïve)	SEC150 (no LD)	85	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 5	PBO	153	20.26%	92.81%	NR	30.07%	3.27%	33.00 (0.81)	7.80 (7.09)	5.28 (0.49)	NR	6.87 (0.10)	NR
MEASURE 5	SEC150	305	21.31%	90.49%	NR	31.15%	4.92%	35.10 (0.59)	7.50 (7.09)	5.66 (0.37)	NR	6.91 (0.08)	NR
MEASURE 5 (naïve)	PBO	122	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MEASURE 5 (naïve)	SEC150	240	0.00%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pedersen 2016	PBO	27	0.00%	70.37%	NR	NR	NR	37.50 (1.81)	16.00 (5.20)	NR	8.20 (1.56)	6.10 (0.37)	NR
Pedersen 2016	ADA40	25	0.00%	96.00%	NR	NR	NR	39.60 (2.48)	15.00 (2.80)	NR	10.90 (2.16)	6.00 (0.28)	NR
Rapid-axSpA (AS)	CZP200	65	16.92%	81.54%	90.77%	32.31%	NR	41.00 (1.34)	14.00 (7.09)	NR	8.80 (2.24)	6.50 (0.21)	5.60 (0.29)
Rapid-axSpA (AS)	CZP400	56	16.07%	78.57%	91.07%	35.71%	NR	41.90 (1.54)	12.90 (7.09)	NR	8.80 (2.24)	6.20 (0.17)	5.70 (0.31)
Rapid-axSpA (AS)	PBO	57	28.07%	84.21%	89.47%	38.60%	NR	41.60 (1.70)	16.60 (7.09)	NR	10.20 (2.24)	6.40 (0.25)	6.00 (0.26)
SELECT-AXIS 1	PBO	94	0.00%	77.66%	86.17%	18.09%	12.77%	43.70 (1.25)	11.70 (1.14)	6.00 (0.70)	14.00 (1.02)	6.50 (0.17)	5.50 (0.23)

Study	Treatment arm	N	bDMARD-exp. (%)	HLA-B27 (%)	Conc NSAID (%)	Conc. csDMARD (%)	Conc.t glucocorticoid (%)	Age (years)	CRP (mg/l)	Diagnosis duration (years)	Symptoms duration (years)	BASDAI (0-10)	BASFI (0-10)
SELECT-AXIS 1	UPA15	93	0.00%	75.27%	76.34%	13.98%	6.45%	47.00 (1.33)	9.60 (1.31)	7.80 (1.10)	14.80 (1.20)	6.30 (0.19)	5.40 (0.25)
SPINE	ETN50	39	0.00%	79.49%	NR	NR	NR	46.00 (1.76)	25.00 (4.96)	NR	19.00 (1.60)	6.40 (0.19)	6.30 (0.32)
SPINE	PBO	43	0.00%	86.00%	NR	NR	NR	48.00 (1.52)	17.00 (2.90)	NR	23.00 (1.68)	5.80 (0.23)	5.70 (0.29)
TOF Phase 2	PBO	51	0.00%	86.30%	94.12%	27.45%	9.80%	41.90 (1.81)	NR	3.00 (1.33)	NR	6.30 (0.27)	5.70 (0.32)
TOF Phase 2	TOF10	52	0.00%	94.20%	90.39%	30.77%	7.69%	41.60 (1.69)	NR	1.50 (1.33)	NR	6.90 (0.24)	5.70 (0.33)
TOF Phase 2	TOF2	52	0.00%	84.60%	88.46%	44.23%	11.54%	41.80 (1.71)	NR	4.10 (1.33)	NR	7.00 (0.24)	5.50 (0.26)
TOF Phase 2	TOF5	52	0.00%	84.60%	90.39%	30.77%	3.85%	41.20 (1.43)	NR	3.50 (1.33)	NR	6.50 (0.26)	5.80 (0.31)
van der Heijde 2006	ETN25	150	NR	NR	84.67%	36.67%	10.67%	39.80 (0.87)	19.80 (1.70)	NR	10.00 (0.74)	5.94 (0.14)	5.77 (0.16)
van der Heijde 2006	ETN50	155	NR	NR	80.00%	41.94%	12.26%	41.50 (0.88)	21.70 (1.98)	NR	9.00 (0.70)	6.24 (0.14)	6.06 (0.16)
van der Heijde 2006	PBO	51	NR	NR	78.43%	33.33%	17.65%	40.10 (1.53)	22.00 (3.21)	NR	8.50 (0.95)	6.11 (0.19)	5.97 (0.27)

Note: For continuous characteristics, data are presented as mean (standard error [SE]) unless otherwise stated.

Abbreviations: bDMARD=biologic DMARD; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug; HLA-B27=human leukocyte antigen B27; NSAID=nonsteroidal anti-inflammatory drug; csDMARD=conventional synthetic DMARD; CRP=C-reactive protein; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; NR=not reported.

Dei største skilnadene i studiedesign er val av primærendepunkt og tidspunkt for måling av respons/endepunkt. Ei oversikt over relevante rapporterte endepunkt (primær og sekundær), og tidspunkt for når desse er målt, er presentert i Tabell 14.

Tabell 14: Oversikt over studiane i nettverksmetaanalysen, inkludert endepunkt og tidspunkt for måling (angitt i veker etter behandlingstart)

Study	Active treatment arm(s)	100 % bDMARD-naïve	ASAS20	ASAS40	ASASPR	BASDAI 50	BASDAI CFB	BASFI CFB	Total Back Pain CFB
ASSERT	INF5		12	12	12		12	12	
ATLAS	ADA40	X	12	12	12	12	12	12	12
Bao 2014	GOL50	X	14	14		14		14	
Barkham 2010	ETN25					12	12	12	
Braun 2002	INF5	X	12		12	12	12	12	
Calin 2004	ETN25	X	12		12		12	12	12
COAST-V	IXE80Q2W/IXE80Q4W/ADA40	X	16	16	16	16	16	16	
Davis 2003	ETN25	X	12				12	12	
GO-RAISE	GOL50/GOL100	X	14	14	14	14	14	14	14
Gorman 2002	ETN25	X	16					16	
Hu 2012	ADA40						12	12	
Huang 2014	ADA40	X	12	12	12	12	12	12	12
M03-606	ADA40	X	12	12			12	12	12
MEASURE 1	SEC150		16	16	16	16	16	16	
MEASURE 1 (naïve)	SEC150	X	16	16			16		
MEASURE 2	SEC150		16	16	16	16	16	16	16
MEASURE 2 (naïve)	SEC150	X	16	16	16	16	16		16
MEASURE 3	SEC150/SEC300		16	16	16		16		
MEASURE 3 (naïve)	SEC150/SEC300	X	16	16	16		16		
MEASURE 4	SEC150/SEC_noLD150		16	16			16		
MEASURE 4 (naïve)	SEC150/SEC_noLD150	X	16	16			16		
MEASURE 5	SEC150		16	16	16		16		
MEASURE 5 (naïve)	SEC150	X	16	16	16		16		
Pedersen 2016	ADA40	X				12	12		
Rapid-axSpA (AS)	CZP200/CZP400		12	12		12	12	12	
SELECT-AXIS 1	UPA15	X	12, 14	12, 14	12, 14	12, 14	12, 14	12, 14	12, 14
SPINE	ETN50	X	12	12	12	12	12	12	12
TOF Phase 2	TOF2/TOF5/TOF10	X	12	12	12	12	12	12	
van der Heijde 2006	ETN25/ETN50		12	12	12	12	12	12	

Abbreviations: ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; bDMARD=biologic DMARD; CFB=change from baseline; DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug; PR=partial remission.

Legemiddelverkets vurdering

AbbVie har levert eit omfattande litteratursøk som prespesifiserte kva legemiddel og pasientpopulasjonar som var relevante for indirekte samanlikningar. Legemiddelverket aksepterer vurderinga om å berre inkludere legemiddel og doseringar godkjent for den europeiske marknaden. Inklusjons- og eksklusjonskriteria sikrar ein pasientpopulasjon relevant for norsk klinisk praksis, med unntak av

eksklusjon av studien med bDMARD-IR-pasientar. I norsk klinisk praksis vil upadacitinib i all hovudsak brukast i bDMARD-IR og ikkje bDMARD-naive pasientar, og analysane frå NMA1 er i så måte dei mest relevante i denne rapporten. Ettersom upadacitinib berre er studert i bDMARD-naive pasientar, vel Legemiddelverket å presentere resultatata frå nettverksmetaanalysen av legemiddel undersøkt i tilsvarande populasjon.

Den største skilnaden i studiedesign er tidspunkt for måling av respons/endepunkt; dette varierte mellom 12 og 16 veker. SELECT-AXIS1-studien (upadacitinib) målte ved både veke 12 og veke 14, og det er gjort nettverksmetaanalyser med resultat frå begge tidspunkta for populasjonen som er NSAID-IR og bDMARD-naive. Resultat frå veke 12 er brukt i nettverksmetaanalysane for blanda populasjon. Studiane skil seg òg i kva endepunkt som er rapportert/registrert, og påverker derfor kva nettverk kva studie blir brukt i. Handtering av manglande data varierer mellom dei ulike studiane; framskriving frå siste observasjon (LOCF) og klassifisering som ikkje-respons (NRI) er i hovudsak brukt i dei eldste studiane, medan blanda-effekt modell med gjentatte målingar (MMRM) og NRI er brukt i nyare studiar. Desse skilnadene kan påverke korleis resultatata frå analysane må tolkast, ettersom nyare metodar er meir konservative og kanskje resulterer i underestimering av relativ effekt.

Potensielle effektmodifiserande faktorar var identifisert på førehand og heterogenitet mellom studiane undersøkt og vurdert. Faktorane alder, sjukdomsvarigheit, CRP-nivå, HLA-B27-status, funksjonsstatus (BASFI), alvorsgrad (BASDAI) og ryggmerter (total back pain-skår) var i all hovudsak overlappande i dei inkluderte studiane, med unntak av tre studiar der snittalderen var lågare (30 år vs. 40 år) og ein studie med lengre sjukdomsvarigheit/tid frå diagnose enn dei andre. Variasjon i serologisk inflammasjonsmarkør (CRP-nivå) var stor, men konfidensintervalla er vide og stort sett overlappande. I staden for å justere for skilnader i grunnlinjekarakteristika, har AbbVie valt å justere for skilnader i placeborespons (Baseline Risk Adjustment) og meiner dette fangar opp kjente og ukjente skilnader i grunnlinjekarakteristika. Sjø skildring under avsnittet Metode.

AbbVie har presentert resultat frå analysane med og utan kovariata (bDMARD-status, måletidspunkt for endepunkt/NMA1-3). Legemiddelverket har vurdert alle resultatata opp mot kvarandre, og gjort ei totalvurdering av kor vidt upadacitinib kan seiast å vere minst like bra som legemidla i bruk i norsk klinisk praksis i dag.

EFFEKTDATA

Det er gjort nettverksmetaanalyser på 7 effektendepunkt men ingen sikkerheitsutfall eller livskvalitet. Dei inkluderte effektendepunkta er ulike variantar av komposittendepunkta ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), og endring i ryggsmerteintensitet (domene i ASAS) (143). Endepunkta måler pasientrapporterte utfall, og er til dels overlappande (Tabell 15).

Tabell 15: Endepunkt analysert i NMA

Outcome	Definition
Proportion of patients with ASAS20 response at Week 12 to 16 (ASAS20)	Defined as an improvement of $\geq 20\%$ and absolute improvement of ≥ 1 unit (on a scale of 0 to 10) from baseline in at least 3 of the following 4 domains, with no worsening of $\geq 20\%$ and a net worsening of ≥ 1 units (on a scale of 0 to 10) in the remaining domain: <ul style="list-style-type: none"> o Patient's Global Assessment – Represented by the Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA) numeric rating scale (NRS) or visual analogue scale (VAS) score (0 to 10); o Pain – Represented by the Patient's Assessment of Total Back Pain NRS or VAS score (0 to 10); o Function – Represented by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) NRS or VAS score (0 to 10); and o Inflammation – Represented by the mean of 2 morning stiffness-related Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) NRS or VAS scores (mean of items 5 and 6 of the BASDAI [0 to 10]).
Proportion of patients with ASAS 40 response at Week 12 to 16 (ASAS40)	Defined as a $\geq 40\%$ improvement and an absolute improvement of ≥ 2 units (on a scale of 0 to 10) from baseline in at least 3 of the 4 domains of ASAS, with no worsening at all in the remaining domain.
Proportion of patients with ASAS partial remission at Week 12 to 16 (ASASPR)	Defined as a value not above 2 units in each of the ASAS domains on a scale of 10.
Proportion of patients with BASDAI 50 response at Week 12 to 16 (BASDAI50)	Defined as $\geq 50\%$ improvement in the BASDAI score compared to baseline. The BASDAI consists of 6 questions that measure patient-reported levels (0 to 10) of the 5 major symptoms of active AS – back/spinal pain, fatigue, peripheral joint pain and swelling, localized tenderness, and the duration and severity of morning stiffness –using NRS or VAS. The scores for questions 5 and 6 (severity and duration of morning stiffness) are averaged, the result is then averaged with the remaining 4 question scores to give a final score out of 10. A cutoff of 4 is used to define active disease.
Change in BASDAI score from baseline to Week 12 to 16 (BASDAI CFB)	The mean (\pm standard deviation [SD]) BASDAI score (0 to 10) change from baseline to Week 12 from each included study.
Change in BASFI score from baseline to Week 12 to 16 (BASFI CFB)	The mean (\pm SD) BASFI score (0 to 10) change from baseline to Week 12 from each included study.
Change in ASAS total back pain score from baseline to Week 12 to 16 (Total Back Pain CFB)	The mean (\pm SD) total back pain score (0 to 10) change from baseline to Week 12 from each included study.

Abbreviations: AS=ankylosing spondylitis; ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CFB=change from baseline; NRS=numeric rating scale; PtGA=Patient's Global Assessment of Disease Activity; SD=standard deviation; VAS=visual analogue scale.

Studieresultat som ikkje var rapportert i tilgjengelege publikasjonar vart imputert, med ulike føresetnader og metoder avhengig av kva data som mangla og kva som kunne ekstraherast frå publikasjonane (144). Dette gjeld publikasjonar der t.d. gjennomsnitt eller standardfeil manglar, men medianverdiar og

standardavvik var tilgjengelege. Verdier som berre var publisert i grafar vart ekstrahert ved å digitalisere grafane. AbbVie har ikkje opplyst kva verdier som er imputert og kva som er brukt direkte frå studiane.

Legemiddelverkets vurdering

Sju av endepunkta med data ekstrahert i samband med litteratursøket (sjå Tabell 7) vart analysert i nettverksmetaanalysen. Verktya er godkjente, validerte målemetodar akseptert for bruk i kliniske studiar av AS og vurdert som klinisk relevante for utferding av marknadsføringsløyve (143). Ikkje alle verktya er brukt i kvar av dei inkluderte studiane, og dette påverker kva studiar som kan informere kva nettverk/analyser. Metodane brukt for imputering eller omrekning av presenterte studieresultat for harmonisering for analysane er godt skildra, veletablerte metodar, men Legemiddelverket saknar opplysingar om kva verdier frå kva studie som er imputert. Radiografiske endringar er ikkje registrert i studiane med 12-16 vekers oppfølging, og er følgeleg ikkje tilgjengeleg for analyser.

Legemiddelverket meiner det er ein stor svakheit at analyser av sikkerheitsdata ikkje er gjort, all den tid desse er trekt ut. Behandlingsrelaterte biverknader og behandlingsavbrot grunna biverknader er høgst relevant i metodevurderingar. Skilnader i verknadsmekanismer og administrasjonsform gir ulike sikkerheitsprofilar, og behandlingsrelaterte hendingar som reaksjonar på injeksjonsstaden er til dømes ikkje relevant for upadacitinib (tablettar). Numerisk var det færre pasientar i upadacitinib-studiane som avslutta behandlinga grunna uønskte hendingar. Ved utferding av marknadsføringsløyvet, låg sikkerheitsdata frå SELECT-AXIS1 (24 veker) til grunn, saman med sikkerheitserfaringar frå tilsvarende studiar for revmatoid artritt og psoriasisartritt; langtidssikkerheitsdata, som Legemiddelverket meiner er mest relevant for livslang behandling som denne, er ikkje tilgjengeleg for den faktiske pasientpopulasjonen. Ingen nye sikkerheitsutfordringar dukka opp i AS-populasjonen.

METODE

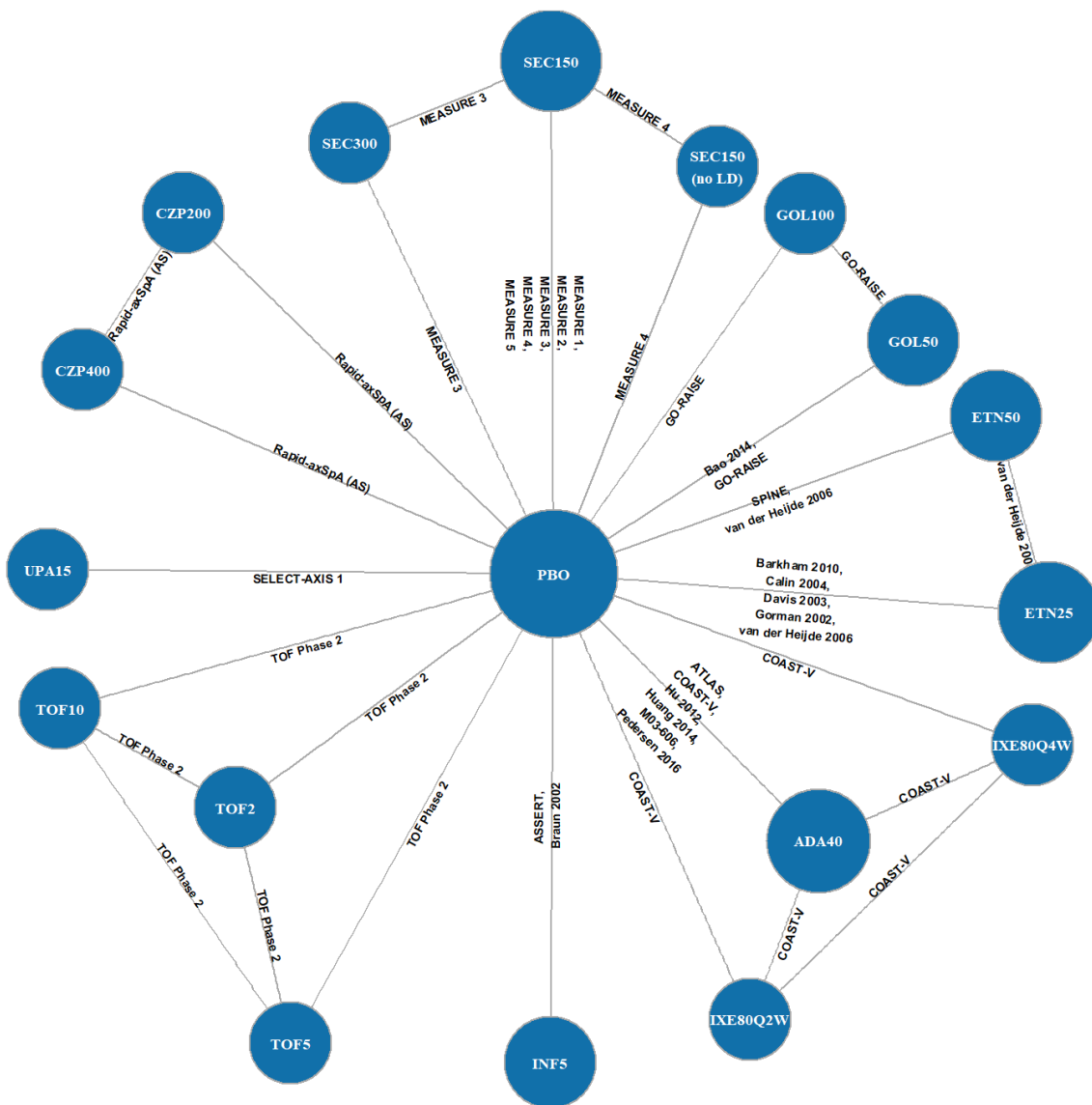
Abbvie har brukt ei bayesiansk tilnærming i analysane. I ei slik tilnærming er all inferens basert på *à posteriori* fordeling. Det er brukt lite informative *à priori* normalfordelingar ($0, 100^2$) for parametra i analysen. I analysane der tilfeldige effektar (random effects, RE)-metodar er brukt, er uniform fordeling (0,5) brukt for standardavviket for variasjon mellom studiane. Binære utfallsmål vart modellert med *binomial* rimelegheitsfunksjon og *logit* linkfunksjon; kontinuerlege utfallsmål vart modellert med *normal* rimelegheitsfunksjon og *identity* linkfunksjon. R-pakken *bnma* er brukt for analysane(145). Denne modellerer relativ behandlingseffekt som *gjennomsnittleg risikoforskjell* for kontinuerlege utfallsmål og *log odds* for binære utfallsmål; odds ratioar (OR) derivert frå log odds. Alle aposterioriske fordelingar presenterast som median og 95 % CrI.

Tre Markov-kjede Monte Carlo-simuleringar for kvart nettverk, kvar med 100 000 trekningar og burn-in på 10 000 trekningar. Konvergens vart sjekka med potential scale reduction factor (PSRF)-metoden (146).

Både fiksert effekt (FE) og tilfeldige effektar (RE)-modellar vart testa for alle nettverka og modelltilpassing vurdert i tråd med tilrådingane i Dias et al. (147). Justering for skilnader i placeboeffekt på tvers av studiane i nettverka er gjort i eigne analysar, med ein felles regresjonsterm for alle justeringar (forholdet mellom placeborespons og behandlingseffekt var uavhengig av intervensjonen). AbbVie har inkludert

resultata frå føretrekte modellar for alle tre analysegruppene (bDMARD-mix, bDMARD naiv veke 12, bDMARD naiv veke 14). Placebojustert modell var føretrekt dersom 95 % aposteorisk intervall (CrI) for regresjonstermen ekskluderte 0, og (for RE-modellar) median aposteorisk standardavvik meinka.

Figur 3 viser korleis studiane i nettverket for den blanda bDMARD-populasjonen ser ut. Ikkje alle endepunkt er tilgjengelege for alle subanalyser; Tabell 12 viser kva studiedata som er tilgjengeleg for kva populasjon (dDMARD-naiv er markert med X).



Figur 3: Nettverksplot av alle inkluderte studiar

Samsvar mellom direkte og indirekte effektestimater er vurdert for dei fire nettverkssløyfene med meir enn ein informativ studie, og for dei valde primærmodellane (FE eller RE) for kvart endepunkt (Tabell 16). AbbVie har brukt *unrelated mean effect* (UME)-modellen (148), ein metode som samanliknar resultatane av analyser med og utan føresetnad om samsvar oppfylt (også berekna med R-pakken *bnma*). For RE-modellar betyr det at gjennomsnittlege behandlingseffektar handsamast som uavhengige parameter med felles varians. I ein FE-modell tar ein ikkje omsyn til varians, og modellen tilsvarer uavhengige parvise metaanalysar. Ei samanlikning av aposteriorisk snitt av restavvik (Dbar), avviksinformasjonskriteriet (DIC) og (for RE-modellar) standardavviket for variansen (sd), sjå Tabell 16.

Tabell 16: Samsvarstestresultat

Utfall	NMA	Testa modell	NMA Dbar	UME Dbar	NMA DIC	UME DIC	NMA sd	UME sd
ASAS20	1	RE	50.63	50.73	93.49	93.44	0.21	0.21
	2	RE	43.62	43.71	81.85	82.01	0.31	0.31
	3	RE	43.77	43.65	82.05	81.91	0.31	0.31
ASAS40	1	RE	43.44	43.47	82.84	82.84	0.37	0.36
	2	RE	35.3	35.3	66.84	66.9	0.35	0.35
	3	RE	35.42	35.28	66.9	66.7	0.34	0.35
ASASPR	1	FE	43.83	35.26	63.59	63.72	NA	NA
	2	FE	36.59	30.72	55.21	56.42	NA	NA
	3	FE	32.45	31.74	50.41	58.48	NA	NA
BASDAI50	1	RE	36.64	36.74	69.86	70.09	0.3	0.29
	2	RE	26.95	27.02	52.46	52.56	0.37	0.36
	3	RE	26.98	27.1	52.56	52.73	0.37	0.36
BASDAI CFB	1	RE	50.81	50.7	95.07	94.94	0.25	0.25
	2	RE	41.05	41.12	78.56	78.69	0.38	0.38
	3	RE	41.05	40.98	78.56	78.5	0.38	0.38
BASFI CFB	1	FE	39.16	39.15	74.17	74.15	NA	NA
	2	FE	28.38	28.35	53.4	53.34	NA	NA
	3	FE	28.38	28.34	53.4	53.34	NA	NA
Rygg- smerte	1	FE	15.2	15.2	30.2	30.2	NA	NA
	2	FE	15.2	15.21	30.2	30.22	NA	NA
CFB	3	FE	15.2	15.21	30.2	30.22	NA	NA

Av Tabell 17 vise ein oversikt over føretrekte modellar for kvar av analysane.

Tabell 17: Føretrekte modellar for kvar av analysane¹

Outcome	NMA	Preferred model	Prior distribution(s) for sd tested	Baseline risk assumption
ASAS20	1	REA	Uniform (0,5)	Independent
	2	REA	Uniform (0,5)	Independent
	3	REA	Uniform (0,5)	Independent
ASAS40	1	REA	Uniform (0,5)	Independent
	2	REA	Uniform (0,5)	Independent
	3	REA	Uniform (0,5)	Independent
ASASPR	1	FE	Uniform (0,5)	Exchangeable
	2	FE	Uniform (0,5)	Exchangeable
	3	FE	Uniform (0,5)	Exchangeable
BASDAI 50	1	RE	Uniform (0,5)	Independent
	2	RE	Uniform (0,5)	Independent
	3	RE	Uniform (0,5)	Independent
BASDAI CFB	1	REA	Uniform (0,5)	Independent
	2	REA	Uniform (0,5)	Independent
	3	REA	Uniform (0,5)	Independent
BASFI CFB	1	FEA	Uniform (0,5)	Independent
	2	FE	Uniform (0,5)	Independent
	3	FE	Uniform (0,5)	Independent
Total Back Pain CFB	1	FE	Uniform (0,5) and gamma (.001, .001) on precision	Independent
	2	FE	Uniform (0,5) and gamma (.001, .001) on precision	Independent
	3	FE	Uniform (0,5) and gamma (.001, .001) on precision	Independent

Legemiddelverkets vurdering

Dei tjuetjue inkluderte studiane dannar eit nettverk med placebo som felles knutepunkt. Ni av legemidla er samanlikna med placebo aleine; to legemiddel (adalimumab og iksekizumab) er samanlikna direkte. Val av bayesiansk nettverksanalyse er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Val av metode og modellar er godt skildra, og alle berekningar og plot som underbygger vala er dokumentert. Samsvar og heterogenitet er vurdert og tatt omsyn til (148).

Analysane er gjennomført med R-pakken *bnma* (145), som – til liks med tilrådingane frå NICE (149) – bygger på Dias *et al.* (147). Denne pakken inkluderer moglegheiten til å justere for skilnader i placeborespons på tvers av studiane (baseline risk adjustment) i tråd med tilrådingane frå NICE, og metoden er testa i beslekta sjukdomsfelt (150-153). Justerte modellar var føretrekt for alle ASAS20, ASAS40 og BASDAI CFB analysar, og for NMA1 for BASFI CFB. Legemiddelverket er einig i denne vurderinga. Justeringane påverkar dei berekna estimata i ulike retningar i dei ulike analysane. AbbVie har inkludert alle analyseresultat frå alle FE- og RE-modellar, og *SURface under the Cumulative RANking*

¹ Berre resultat frå dei føretrekte analysane er presentert i denne rapporten

(SUCRA)-kurver, som rangerer dei ulike legemidla etter sannsynleg effekt. Legemiddelverket har ikkje tatt stilling til rangeringa, ettersom det for denne metodevurderinga berre er relevant kor vidt effekten av upadacitinib er minst like god som dei andre legemidla i LIS TNF BIO-anbodet for AS.

RESULTAT

Følgande nettverksmetaanalysar er gjennomført:

- 1) alle relevante studiar, uavhengig av pasientpopulasjon, med datakutt frå veke 12 for upadacitinib (UPA)
- 2) berre studiar/subpopulasjonar med bDMARD-naive pasientar, med datakutt frå veke 12 for UPA
- 3) berre studiar/subpopulasjonar med bDMARD-naive pasientar, med datakutt frå veke 14 for UPA

Analyseresultata frå dei tre nettverksmetaanalysane er presentert saman i tabellane under. I alle analysane er upadacitinib referansebehandlinga.

ASAS20

Upadacitinib kom signifikant betre ut enn placebo, og låg numerisk midt på treet samanlikna med dei andre legemidla, i alle dei tre analysane i oppnåing av 20 % betring i *Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria* (ASAS20) (Tabell 18). Data for bDMARD-naive pasientar var ikkje tilgjengeleg for certolizumab pegol (CZP).

Tabell 18: Odds ratio (median [95 % CrI]), ASAS20

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 2 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 3 (Preferred model=REA)
PBO	3.44 (1.89 - 6.33)**	3.64 (1.80 - 7.45)**	3.98 (1.94 - 8.41)**
ADA40	0.98 (0.50 - 1.99)	1.11 (0.50 - 2.61)	1.22 (0.54 - 2.97)
CZP200	1.22 (0.51 - 2.88)	NA	NA
CZP400	0.90 (0.36 - 2.17)	NA	NA
ETN25	0.82 (0.41 - 1.63)	1.04 (0.40 - 2.52)	1.13 (0.44 - 2.86)
ETN50	0.66 (0.33 - 1.40)	0.93 (0.31 - 2.80)	1.01 (0.33 - 3.13)
GOL100	0.99 (0.42 - 2.41)	1.20 (0.42 - 3.74)	1.31 (0.46 - 4.28)
GOL50	1.18 (0.55 - 2.63)	1.41 (0.54 - 3.91)	1.55 (0.58 - 4.44)
INF5	0.82 (0.36 - 1.88)	0.79 (0.24 - 2.59)	0.87 (0.26 - 2.96)
IXE80Q2W	0.73 (0.32 - 1.68)	0.75 (0.29 - 1.93)	0.82 (0.31 - 2.18)
IXE80Q4W	0.90 (0.39 - 2.03)	0.92 (0.36 - 2.38)	1.01 (0.39 - 2.64)
SEC_noLD150	1.08 (0.49 - 2.34)	0.97 (0.37 - 2.45)	1.07 (0.41 - 2.71)
SEC150	1.10 (0.58 - 2.06)	1.01 (0.48 - 2.07)	1.11 (0.52 - 2.32)
SEC300	1.05 (0.45 - 2.38)	0.90 (0.33 - 2.41)	0.99 (0.36 - 2.66)
TOF10	1.32 (0.55 - 3.27)	1.31 (0.48 - 3.62)	1.45 (0.52 - 4.02)
TOF2	1.55 (0.64 - 3.80)	1.54 (0.56 - 4.23)	1.68 (0.61 - 4.71)
TOF5	0.39 (0.14 - 1.02)	0.38 (0.13 - 1.13)	0.42 (0.14 - 1.25)

ASAS40

Det var signifikant fleire pasientar i upadacitinib-armen som opplevde minst 40 % betring i ASAS samanlikna med pasientar som fekk placebo på tvers av alle studiane (Tabell 19). Numerisk hadde upadacitinib ein høgare responsrate enn dei fleste andre legemidla i analysen. For legemidla infliksimab (INF), etanercept (ETN, 25 mg BIW) og certolizumab pegol (CTZ) var det ikkje mogleg å trekke ut effektdata til å informere analyser for bDMARD-naive pasientar.

Tabell 19: Odds ratio (median [95 % CrI]), ASAS40

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 2 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 3 (Preferred model=REA)
PBO	5.63 (2.75 - 11.88)**	5.30 (2.49 - 11.55)**	5.25 (2.22 - 12.24)**
ADA40	1.65 (0.77 - 3.97)	1.69 (0.77 - 4.15)	1.76 (0.60 - 5.67)
CZP200	1.61 (0.55 - 4.87)	NA	NA
CZP400	1.06 (0.36 - 3.27)	NA	NA
ETN25	1.01 (0.38 - 3.09)	NA	NA
ETN50	0.94 (0.38 - 2.68)	1.34 (0.37 - 4.88)	1.39 (0.43 - 4.54)
GOL100	1.11 (0.43 - 3.05)	1.12 (0.42 - 3.21)	1.17 (0.36 - 4.14)
GOL50	1.49 (0.63 - 3.64)	1.52 (0.61 - 3.83)	1.58 (0.48 - 5.26)
INF5	1.04 (0.39 - 2.76)	NA	NA
IXE80Q2W	0.95 (0.35 - 2.58)	0.93 (0.33 - 2.65)	0.98 (0.30 - 3.10)
IXE80Q4W	1.09 (0.40 - 3.03)	1.08 (0.39 - 3.08)	1.12 (0.35 - 3.60)
SEC_noLD150	1.94 (0.67 - 5.61)	1.57 (0.47 - 5.24)	1.62 (0.57 - 4.48)
SEC150	1.53 (0.70 - 3.57)	1.33 (0.54 - 3.35)	1.39 (0.59 - 3.23)
SEC300	1.47 (0.53 - 4.30)	1.32 (0.42 - 4.32)	1.38 (0.47 - 4.05)
TOF10	1.73 (0.56 - 5.40)	1.65 (0.51 - 5.50)	1.73 (0.53 - 5.54)
TOF2	1.46 (0.48 - 4.59)	1.40 (0.44 - 4.66)	1.48 (0.45 - 4.72)
TOF5	1.25 (0.41 - 3.90)	1.20 (0.37 - 3.93)	1.25 (0.39 - 4.01)

ASASPR

Delvis remisjon etter ASAS-kriteria inneber ein lågare skår en 2 (på ein skala frå 1-10) for alle fire ASAS-domena. Mellom 4 og 5 % av pasientane i placeboarmene i nettverket nådde ASASPR-ende punkt, mot mellom 12 og 25 % (estimert median)/14 og 29 % (publisert gjennomsnitt) for dei ulike intervensjonane. Dei justerte modellane (FEA og REA) konvergente ikkje. Upadacitinib var numerisk betre enn dei fleste andre legemidla i analysen (Tabell 20).

Tabell 20: Odds ratio (median [95 % CrI]), ASASPR

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=FE)	Secondary NMA 2 (Preferred model=FE)	Secondary NMA 3 (Preferred model=FE)
PBO	6.91 (3.45 - 19.58)**	6.40 (3.08 - 24.07)**	5.03 (2.49 - 13.42)**
ADA40	1.27 (0.63 - 3.83)	1.30 (0.64 - 5.01)	1.05 (0.52 - 2.83)
CZP200	NA	NA	NA
CZP400	NA	NA	NA
ETN25	1.39 (0.63 - 5.19)	1.78 (0.59 - 11.56)	1.40 (0.49 - 6.34)
ETN50	0.86 (0.40 - 3.05)	1.59 (0.52 - 7.97)	1.28 (0.43 - 4.99)
GOL100	1.24 (0.54 - 4.24)	1.28 (0.55 - 5.51)	1.03 (0.45 - 3.14)
GOL50	1.07 (0.47 - 3.64)	1.10 (0.48 - 4.75)	0.89 (0.39 - 2.70)
INF5	1.11 (0.51 - 2.95)	1.29 (0.41 - 6.00)	1.05 (0.35 - 3.91)
IXE80Q2W	1.86 (0.73 - 6.28)	1.92 (0.75 - 7.87)	1.54 (0.61 - 4.74)
IXE80Q4W	1.91 (0.76 - 6.44)	1.97 (0.77 - 8.12)	1.59 (0.63 - 4.88)
SEC_noLD150	NA	NA	NA
SEC150	1.86 (0.92 - 5.47)	2.01 (0.93 - 8.13)	1.61 (0.77 - 4.70)
SEC300	1.05 (0.42 - 2.91)	1.14 (0.43 - 4.18)	0.93 (0.36 - 2.74)
TOF10	2.12 (0.72 - 11.30)	2.24 (0.73 - 16.07)	1.74 (0.61 - 8.52)
TOF2	1.83 (0.63 - 9.60)	1.93 (0.65 - 13.81)	1.50 (0.53 - 7.26)
TOF5	1.60 (0.57 - 8.19)	1.69 (0.58 - 11.96)	1.30 (0.47 - 6.25)

BASDAI50

Aktiv AS var definert som ein Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)-skår på minst 4 og var inklusjonskriterium i studiane i analysen. Gjennomsnittleg BASDAI-skår i dei inkluderte studiane var 6,4, og 13-16 % av pasientane i placeboarmene i nettverket opplevde 50 % betring i BASDAI-skår. Estimert median frå analysane låg mellom 27 og 50 % (bDMARD-mix) og 31 og 71 % (bDMARD-naiv); publiserte snittresultat frå dei ulike studiane ligg mellom 35 og 57 %. Numerisk kom upadacitinib dårlegare ut enn dei fleste andre legemidla i analysen (Tabell 21).

Tabell 21: Odds ratio (median [95 % CrI]), BASDAI50

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=RE)	Secondary NMA 2 (Preferred model=RE)	Secondary NMA 3 (Preferred model=RE)
PBO	3.19 (1.04 - 9.74)**	3.16 (0.74 - 13.39)	2.74 (0.66 - 11.53)
ADA40	0.81 (0.23 - 2.89)	0.81 (0.16 - 4.19)	0.70 (0.14 - 3.62)
CZP200	0.50 (0.08 - 2.75)	NA	NA
CZP400	0.52 (0.09 - 2.82)	NA	NA
ETN25	0.61 (0.13 - 2.40)	NA	NA
ETN50	0.65 (0.16 - 2.66)	1.08 (0.13 - 8.96)	0.94 (0.11 - 7.92)
GOL100	0.66 (0.14 - 3.06)	0.66 (0.09 - 4.81)	0.57 (0.08 - 4.12)
GOL50	0.49 (0.12 - 1.94)	0.49 (0.08 - 2.79)	0.42 (0.07 - 2.38)
INF5	0.24 (0.03 - 1.62)	0.23 (0.02 - 2.30)	0.20 (0.02 - 2.01)
IXE80Q2W	0.62 (0.14 - 2.89)	0.63 (0.09 - 4.55)	0.54 (0.08 - 3.88)
IXE80Q4W	0.66 (0.15 - 3.07)	0.66 (0.10 - 4.80)	0.57 (0.09 - 4.12)
SEC_noLD150	NA	NA	NA
SEC150	0.60 (0.15 - 2.46)	0.90 (0.10 - 7.65)	0.77 (0.09 - 6.60)
SEC300	NA	NA	NA
TOF10	1.34 (0.25 - 6.94)	1.30 (0.16 - 10.42)	1.11 (0.14 - 9.22)
TOF2	1.13 (0.21 - 5.85)	1.11 (0.13 - 9.00)	0.96 (0.12 - 7.91)
TOF5	1.33 (0.25 - 6.89)	1.31 (0.16 - 10.36)	1.11 (0.14 - 9.16)

BASDAI – endring frå grunnlinja (CFB)

For endepunktet endring i BASDAI-skår frå grunnlinja til veke 12, kom upadacitinib numerisk dårlegast ut av alle legemidla i analysen, og signifikant dårlegare enn infliksimab i bDMARD-mix populasjon, men signifikant betre enn placebo (Tabell 22). For dette endepunktet var det til dels stor skilnad i berekna CFB og faktisk CFB frå studien for fleire av legemidla.

Tabell 22: Skilnader i endring frå grunnlinja (CFB) i BASDAI-skår (median [95 % CrI])

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 2 (Preferred model=REA)	Secondary NMA 3 (Preferred model=REA)
PBO	-1.20 (-1.86 - -0.54)**	-1.28 (-1.82 - -0.73)**	-1.54 (-2.09 - -0.99)**
ADA40	0.30 (-0.42 - 1.01)	0.15 (-0.48 - 0.72)	-0.11 (-0.76 - 0.46)
CZP200	0.25 (-0.78 - 1.30)	NA	NA
CZP400	0.15 (-0.88 - 1.20)	NA	NA
ETN25	0.37 (-0.46 - 1.22)	0.02 (-0.75 - 0.81)	-0.24 (-1.04 - 0.58)
ETN50	0.41 (-0.54 - 1.36)	0.12 (-0.79 - 1.02)	-0.14 (-1.02 - 0.75)
GOL100	0.51 (-0.94 - 2.02)	0.23 (-1.08 - 1.56)	-0.04 (-1.36 - 1.30)
GOL50	0.69 (-0.76 - 2.18)	0.38 (-0.97 - 1.75)	0.14 (-1.18 - 1.49)
INF5	0.93 (0.04 - 1.87)**	0.76 (-0.23 - 1.76)	0.51 (-0.52 - 1.54)
IXE80Q2W	0.31 (-0.58 - 1.23)	0.24 (-0.51 - 1.02)	-0.02 (-0.78 - 0.74)
IXE80Q4W	0.61 (-0.31 - 1.57)	0.54 (-0.25 - 1.36)	0.28 (-0.51 - 1.08)
SEC_noLD150	0.06 (-0.81 - 0.95)	0.16 (-0.60 - 0.95)	-0.09 (-0.85 - 0.67)
SEC150	0.14 (-0.60 - 0.82)	0.19 (-0.38 - 0.75)	-0.07 (-0.66 - 0.47)
SEC300	0.31 (-0.69 - 1.30)	0.72 (-0.14 - 1.58)	0.44 (-0.39 - 1.29)
TOF10	0.05 (-0.99 - 1.07)	0.21 (-0.67 - 1.08)	-0.06 (-0.93 - 0.80)
TOF2	0.15 (-0.88 - 1.17)	0.31 (-0.56 - 1.18)	0.04 (-0.83 - 0.91)
TOF5	0.25 (-0.78 - 1.26)	0.41 (-0.46 - 1.28)	0.14 (-0.73 - 1.00)

BASFI – endring frå grunnlinja (CFB)

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)-skår låg i snitt på 5,33 i dei inkluderte studiane, men varierte frå 3,20 til 6,40. Pasientar som fekk placebo opplevde ein median reduksjon i BASFI-skår på 0,50 til 0,52; pasientar i aktive behandlingsarmar opplevde ein median reduksjon på mellom 1,53 og 2,16 i bDMARD-mix-populasjonen. Også for dette endepunktet var det til dels stor skilnad i berekna CFB og faktisk CFB frå studien for fleire av legemidla. Upadacitinib kom dårlegare ut i enn dei fleste andre legemidla i alle analysane (Tabell 23).

Tabell 23: Skilnader i endring frå grunnlinja (CFB) i BASFI-skår (median [95 % CrI])

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=FEA)	Secondary NMA 2 (Preferred model=FE)	Secondary NMA 3 (Preferred model=FE)
PBO	-1.17 (-1.68 - -0.58)**	-0.85 (-1.46 - -0.23)**	-0.99 (-1.61 - -0.37)**
ADA40	0.13 (-0.41 - 0.73)	0.39 (-0.28 - 1.07)	0.25 (-0.43 - 0.93)
CZP200	-0.02 (-0.83 - 0.87)	NA	NA
CZP400	-0.02 (-0.83 - 0.86)	NA	NA
ETN25	0.20 (-0.44 - 0.94)	0.65 (-0.12 - 1.42)	0.51 (-0.27 - 1.29)
ETN50	0.41 (-0.35 - 1.17)	0.35 (-0.64 - 1.35)	0.21 (-0.79 - 1.21)
GOL100	-0.02 (-0.77 - 0.85)	0.59 (-0.19 - 1.38)	0.45 (-0.33 - 1.24)
GOL50	0.09 (-0.64 - 0.96)	0.75 (0.02 - 1.49)**	0.61 (-0.13 - 1.35)
INF5	0.44 (-0.25 - 1.28)	1.05 (-0.32 - 2.41)	0.91 (-0.46 - 2.27)
IXE80Q2W	0.49 (-0.18 - 1.17)	0.56 (-0.26 - 1.38)	0.42 (-0.41 - 1.24)
IXE80Q4W	0.45 (-0.23 - 1.13)	0.52 (-0.30 - 1.34)	0.38 (-0.45 - 1.21)
SEC_noLD150	NA	NA	NA
SEC150	0.28 (-0.31 - 0.96)	NA	NA
SEC300	NA	NA	NA
TOF10	0.16 (-0.71 - 0.97)	-0.05 (-1.08 - 0.99)	-0.19 (-1.23 - 0.85)
TOF2	-0.14 (-1.00 - 0.66)	-0.35 (-1.38 - 0.69)	-0.49 (-1.52 - 0.55)
TOF5	0.36 (-0.50 - 1.17)	0.15 (-0.88 - 1.19)	0.01 (-1.03 - 1.05)

Ryggsmarter – endring frå grunnlinja (CFB)

For endepunktet *Total Back Pain CFB* var det berre data tilgjengeleg for åtte av intervensjonane. Upadacitinib låg numerisk midt på treet i endring frå grunnlinja (Tabell 24), og den estimerte endringa var mindre enn den som var målt direkte i studien, spesielt i NMA3 (bDMARD-naive, data frå veke 14).

Tabell 24: Skilnader i endring frå grunnlinja (CFB) i ryggsmerteskår (median [95 % CrI])

UPA15 versus comparator	Primary NMA 1 (Preferred model=FE)	Secondary NMA 2 (Preferred model=FE)	Secondary NMA 3 (Preferred model=FE)
PBO	-1.84 (-2.53 - -1.15)**	-1.84 (-2.53 - -1.15)**	-1.53 (-2.21 - -0.85)**
ADA40	0.00 (-0.80 - 0.79)	0.00 (-0.80 - 0.79)	0.31 (-0.48 - 1.09)
CZP200	NA	NA	NA
CZP400	NA	NA	NA
ETN25	0.57 (-1.01 - 2.16)	0.57 (-1.01 - 2.16)	0.88 (-0.70 - 2.46)
ETN50	-0.44 (-1.69 - 0.80)	-0.44 (-1.69 - 0.80)	-0.13 (-1.37 - 1.11)
GOL100	0.96 (-0.12 - 2.04)	0.96 (-0.12 - 2.04)	1.27 (0.20 - 2.35)**
GOL50	0.86 (-0.20 - 1.92)	0.86 (-0.20 - 1.92)	1.17 (0.11 - 2.22)**
INF5	NA	NA	NA
IXE80Q2W	NA	NA	NA
IXE80Q4W	NA	NA	NA
SEC_noLD150	NA	NA	NA
SEC150	-0.16 (-1.24 - 0.92)	0.16 (-1.42 - 1.75)	0.47 (-1.10 - 2.06)
SEC300	NA	NA	NA
TOF10	NA	NA	NA
TOF2	NA	NA	NA
TOF5	NA	NA	NA

Legemiddelverkets vurdering

Den mest relevante samanlikninga for norsk klinisk praksis, ville vere upadacitinib vs secukinumab i pasientar som har utilstrekkelig eller ingen respons på eller er uaktuelle for TNF-hemmarar. Secukinumab er testa i både bDMARD-naive og bDMARD-IR populasjonar, men upadacitinib er berre testa i bDMARD-naive AS-pasientar. Relevansen for norsk klinisk praksis av faktiske kliniske studieresultat, gitt dagens behandlingslandskap i LIS TNF BIO-anbodet, er derfor usikker. Denne problemstillinga er utanfor ramma for denne metodevurderinga og ikkje vurdert av Legemiddelverket.

Vi har i denne rapporten inkludert resultatata frå dei tre nettverksmetaanalysane som tok omsyn til kovariata *bDMARD-eksponering og tidspunkt for endepunktsmåling*. AbbVie har levert analyseresultat for fire modellar for kvar NMA:

- 1) fiksert effekt (FE)
- 2) fiksert effekt justert for placeborespons (FEA)
- 3) tilfeldige effektar (RE)
- 4) tilfeldige effektar justert for placeborespons (REA)

Vi har i avsnittet Resultat over presentert resultatata frå den modellen som var best tilpassa, men har samanlikna resultatata frå alle modellane i totalvurderinga vår. Upadacitinib kjem i nokre av analysane dårlegare ut enn ein av komparatorane (endring frå grunnlinja i BASDAI-skår vs infliximab, endring frå grunnlinja i BASFI-skår vs golimumab), men er elles i ulik grad samanliknbar med legemidla i analysen.

Samanlikning av faktisk snitt frå publiserte studiar og berekna snitt i justerte nettverksmetaanalyser viser jamt over stor grad av samsvar mellom punkttestimata, men vidare konfidensintervall gjer estimata mindre presise. Tilsvarande tap av presisjon sest for modellane som er dårlegare tilpassa enn den føretrekte modellen.

OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Oppsummert meiner Legemiddelverket at de innsendte NMAene er fullgode til å vurdere korttidseffekten av upadacitinib samanlikna med legemidla som i dag inngår i LIS TNF BIO-anbodet for ankyloserande spondylitt (AS). Analysane viser at upadacitinib ikkje er signifikant dårlegare enn dagens anbodsvinnar (adalimumab) på nokon av dei inkluderte effektendepunkta, og resultata er innafor den variasjonen som sest i dei andre terapiområda i LIS TNF BIO-anbodet. Samanlikna med dei andre legemidla i LIS TNF BIO-AS-anbodet, viser analysane at upadacitinib for nokre endepunkt er numerisk betre enn dei fleste komparatorane, for nokre andre endepunkt numerisk dårlegare enn dei fleste andre komparatorane, eller ligg midt på treet. For to endepunkt er upadacitinib signifikant dårlegare enn ein av komparatorane. Alle samanlikningar er gjort på data etter 12 vekers behandling, og seier ingenting om langtidseffekt av upadacitinib. Det er ein stor svakheit at korkje langtidseffekt eller sikkerheit er samanlikna i analysane. Erfaring frå andre sjukdomsfelt og eksterne kjelder tyder likevel på at det ikkje er vesentlege skilnader i langtidseffekt eller sikkerheit av upadacitinib samanlikna med andre biologiske legemiddel ved AS.

APPENDIKS 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT



AbbVie takker for godt samarbeid med Statens Legemiddelverk i forbindelse med metodevurderingen av Rinvoq (upadacitinib). Vi vil samtidig benytte anledningen til å kommentere selve metodevurderingsprosessen og rapporten av metodevurderingen.

Generelt ønsker AbbVie metodevurderinger med kostnad per QALY-analyse (CUA) slik at man kan vurdere merverdien av legemidlets effekt- og sikkerhetsprofil, i dette tilfellet Rinvoq (upadacitinib) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Når det nå er gjennomført en forenklet metodevurdering, der effekt og sikkerhets er grundig dokumentert igjennom en fase III-studie og tre nettverksmetaanalyser (NMA), er vi enig i Legemiddelverkets konklusjon om at Rinvoq (upadacitinib) vil kunne inngå i LIS TNF/BIO anbudet. Rinvoq (upadacitinib) vil tilføre et nytt oralt behandlingsalternativ med en ny virkningsmekanisme (JAK-hemmer) for pasienter med aktiv AS.

Uttrykket «faglig likeverdig» legemidler (eller også «terapeutisk tilsvarende» legemidler) har blitt brukt de siste årene, uten at det har blitt nærmere definert eller forklart. I dagens TNF BIO anbud, som består av faglig likeverdige legemidler, grupperes legemidler med til dels store effekt- og sikkerhetsforskjeller. I tillegg så anser LIS metodevurdering med kostnadsminimeringsanalyse (CMA) som en bindende aksept for at det ikke er effektforskjeller mellom legemidlene til tross for at studiedata viser noe annet. For mange av pasientgruppene som mottar disse medisinene, er det store udekkede behov og dertil store potensielle gevinster for pasientene dersom nye legemidler kommer raskt til markedet. Flere legemidler tilgjengelig innebærer et sterkere sikkerhetsnett for pasienten og gjør det mer sannsynlig at man finner en optimal behandling.

Det ensidige fokuset på lavest mulig pris i anbudskriteriene gjør at de tre andre legemiddelpolitiske målsetningene (sikre god kvalitet ved behandling med legemidler, likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler og legge til rette for forskning og innovasjon) blir overskygget. Det er mulig å vektlegge flere andre kriterier, som f.eks. legemidlenes effekt, i anbudsrangeringen ved å basere seg på metodevurderinger utført av Legemiddelverket, oppsummerende studier, spesialistgruppens vurdering o.l. TNF/BIO-anbudet er et omfattende anbud med mange forskjellige produkter. Det har også etter hvert blitt en betydelig forskjell på flere av legemidlene med tanke på effekt og sikkerhetsprofil. Vi mener at det nå må vektles flere kriterier enn bare pris for dette anbudet. Vi tror at det er bedre og ofte billigere for samfunnet dersom pasienten kan få riktig behandling som første alternativ. Etter vårt syn ville vekting av flere kriterier gjøre det mer sannsynlig at dette oppnås.