

Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende reumatoid artrit

Terapiområde	Reumatoid artrit
Godkendelsesdato	21/2-2018
Offentliggørelsesdato	22/2-2018
Dokumentnummer	15594
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1.	

Forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
AE:	<i>Adverse Event (bivirkning)</i>
bDMARD:	biologisk <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	konventionelt syntetisk <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
DANBIO:	Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
i.v.:	intravenøst
MTX:	Methotrexat
RA:	Reumatoid Artrit
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event (alvorlig bivirkning)</i>
s.c.:	subkutan
tsDMARD:	targeteret syntetisk <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSS:	<i>Total Sharp Score</i>
VAS:	Visuel Analog Skala

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Reumatoid artrit.....	4
2.2	Beskrivelse af behandlingen.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	7
3.1	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?.....	7
3.2	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?.....	8
3.3	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?.....	9
3.4	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?.....	9
3.5	Valg af effektmål.....	10
4	Øvrige forhold.....	12
4.1	Opstart, skift og seponering af behandling.....	12
4.2	Patienters værdier og præferencer.....	12
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	12
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	13
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	13
6	Kvalitetsvurdering.....	13
7	Databehandling og analyse.....	13
8	Referencer.....	15
9	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
10	Bilag 2: Søgeprotokol til identifikation af primærstudier.....	18
10.1	Eksempel på søgning i MEDLINE.....	18

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Medicinrådet ønsker i denne fælles regionale behandlingsvejledning for RA at redegøre for evidensen for de kliniske effekter og angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder at redegøre for, om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området i følgende faktorer:

- Siden den seneste opdatering af RADS behandlingsvejledning for dette terapiområde fra december 2016, har tofacitinib fået endelig godkendelse af EMA i foråret 2017 og er anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet med en foreløbig indplacering i behandlingsvejledningen (<http://www.medicinraadet.dk>).
- Derudover har baricitinib fået anbefaling til ibrugtagning fra KRIS, betinget af en indplacering i behandlingsvejledningen.
- Terapiområdet omfatter nye lægemidler der er anbefalet til generel ibrugtagning. Desuden medtages lægemidlet sarilumab, hvorom der i februar 2018 er fremsendt foreløbig ansøgning til Medicinrådet. Sarilumab har modtaget endelig godkendelse til indikationen RA i sommeren 2017.

2 Baggrund

2.1 Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (RA) er en systemisk og progredierende sygdom [1], der er karakteriseret ved inflammation i led og lednære strukturer, og kan medføre leddestruktion. Sygdommen er karakteriseret ved ledsmerter, medfører nedsat funktionsevne og en betydelig del af patienterne bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre systemiske manifestationer og er forbundet med øget mortalitet, især pga. arteriosklerose samt lungeinvolvering. Ætiologien er multifaktoriel, med miljøpåvirkninger (eksempelvis tobaksrygning) som risikofaktor samt en genetisk komponent.

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

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000, og størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [4]. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 21.488 patienter i behandling for RA, hvoraf ca. 5.000 var i biologisk behandling [5].

Antallet af RA patienter i biologisk behandling er stigende, således er antallet vokset med ca. 1.500 patienter siden 2010 [5–8], hvilket svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 250 bionave patienter pr. år siden 2010. Der er før 2010 beskrevet en stigning på ca. 500 bionave patienter pr. år [9], og det skønnes, at det egentlige tal ligger et sted imellem 250 og 500. Det anslås, at mindst 20 % af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [10], hvilket hovedsageligt skyldes mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger. Det vil sige, at ca. 1.000 (20 % af 5.000) af patienterne i biologisk behandling i 2016 vil have skiftet lægemiddel i løbet af et år.

2.2 Beskrivelse af behandlingen

Der findes ingen kurativ behandling, men tidlig behandling kan bremse sygdommen og bedre prognosen. Behandlingen er principielt livslang og består af immunhæmmende medicin, der er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling (NSAID)) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge led-destruktion. Behandlingen er en specialisopgave, der bør varetages af reumatologer.

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kombineres dette præparat med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) typisk salazopyrin og hydroxychloroquin (triple behandling). Hvis lav sygdomsaktivitet/remission ikke opnås, er næste behandlingsmulighed biologisk behandling/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs) i kombination med MTX. De biologiske DMARDs kan opdeles i TNF inhibitorer (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer (rituximab, tocilizumab, sarilumab og abatacept). Dertil kommer de targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs, baricitinib og tofacitinib). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 8 bDMARDs [10] (tabel 1).

De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Et nyligt studie baseret på data fra DANBIO [11] viste, at 19 % af RA patienter var i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på monoterapi med bDMARDs og 30 % havde tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

I tabel 1 og 2 ses hhv. de lægemidler, der er godkendt af EMA, som indgår i RADS's behandlingsvejledning fra 2016 og de lægemidler, som er godkendt af EMA, men ikke indgår i RADS's behandlingsvejledning.

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering*
L01XC02	rituximab	Kombination med MTX efter utilstrækkelig respons eller intolerance overfor andre DMARDs inkl. en eller flere behandlinger med TNF-hæmmer.	CD20 antistof.	<u>Intravenøst regime</u> 1000 mg uge 0 og 2. Regimet gentages hver 6 – 12 måned
L04AA24	abatacept	Kombination med MTX.	Co-stimulations-hæmmer.	<u>Subkutant regime:</u> 125 mg subkutant ugentligt <u>Subkutant regime med induktion:</u> Intravenøs induktionsdosis uge 0: - 500 mg til pt. ≤60 kg, - 750 mg til pt. >60<100 kg,

				<ul style="list-style-type: none"> - 1000 mg til pt. ≥ 100 kg, og 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 <u>IV regime:</u> Infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge: <ul style="list-style-type: none"> - 500 mg til pt. ≤ 60 kg - 750 mg til pt. $>60 < 100$ kg - 1000 mg til pt. ≥ 100 kg
L04AB01	etanercept	Kombination med MTX og som monoterapi .	TNF inhibitor	<u>Subkutant regime</u> 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt
L04AB02	infliximab	Kombination med MTX.	TNF inhibitor	<u>Intravenøst regime</u> 3 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6 herefter 3 mg/kg hver 8. uge. Ved manglende respons kan det overvejes at øge dosis trinvis med ca. 1,5 mg/kg op til 7,5 mg/kg hver 8. uge.
L04AB04	adalimumab	Kombination med MTX og som monoterapi .	TNF inhibitor	<u>Subkutant regime</u> 40 mg hver 2. uge
L04AB05	certolizumab	Kombination med MTX og som monoterapi .	TNF inhibitor	<u>Subkutant regime</u> 400 mg uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge.
L04AB06	golimumab	Kombination med MTX.	TNF inhibitor	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dag i måneden.
L04AC07	tocilizumab	Kombination med MTX og som monoterapi .	IL-6 inhibitor	<u>Subkutant regime, sprøjte:</u> 162 mg hver uge <u>Intravenøst regime:</u>

				8 mg / kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge
--	--	--	--	---

Tabel 1: Oversigt over EMA-godkendte lægemidler der indgår i RADS vejledningen fra 2016.

* Fagudvalget vil i arbejdet med terapiområdet forholde sig til de doser, der anvendes i dansk klinisk praksis.

Udover lægemidlerne, der indgår i behandlingsvejledningen fra RADS, vil fire andre lægemidler indgå i gennemgangen af terapiområdet. Anakinra, som blev vurderet af RADS, men ikke anbefalet, vil blive vurderet for at inkludere potentiel ny evidens på området. Derudover har tre nye lægemidler siden udarbejdelsen af den gældende RADS vejledning fået EMA godkendelse. Baricitinib er anbefalet af KRIS, tofacitinib er anbefalet af Medicinrådet og sarilumab er godkendt af EMA og skal ligeledes indplaceres i vejledningen. Lægemidlerne, der er beskrevet i tabel 1 og 2, vil blive vurderet i gennemgangen af terapiområdet.

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering
L04AA29	tofacitinib	Kombination med MTX og som monoterapi .	Janus kinase inhibitor	Oral administration 5 mg to gange dagligt.
L04AA37	baricitinib	Kombination med MTX og som monoterapi .	Janus kinase inhibitor	Oral administration 2-4 mg en gang dagligt.
L04AC03	anakinra	Kombination med MTX.	IL-1 inhibitor	Subkutant regime 100 mg/dag.
L04AC14	sarilumab	Kombination med MTX og som monoterapi .	IL-6 inhibitor	Subkutant regime, 200 mg hver anden uge.

Tabel 2: Oversigt over EMA-godkendte lægemidler der ikke indgår i RADS vejledningen fra 2016.

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen (P), interventionerne (I), komparator (comparator, C) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes, O). De klinisk betydende forskelle undersøges i forhold til de valgte effektmål, og de tilgængelige lægemidler er defineret som lægemidler, der har den nødvendige regulatoriske indikation.

3.1 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

Population

Patienter i csDMARD behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er bDMARD og tsDMARD behandlingsnaive.

Interventioner (vurderede doser i kombination med csDMARD(s))

- I1: etanercept
- I2: infliximab
- I3: adalimumab
- I4: certolizumab
- I5: golimumab
- I6: abatacept
- I7: anakinra
- I8: tocilizumab
- I9: baricitinib
- I10: tofacitinib
- I11: sarilumab

Komparator

Komparatorer er identiske til interventionerne.

Effektmål

Se tabel 3.

3.2 Er der klinisk betydelige forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingserfarne med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (vurderede doser i kombination med csDMARD(s))

- I1: etanercept
- I2: infliximab
- I3: adalimumab
- I4: certolizumab
- I5: golimumab
- I6: abatacept
- I7: anakinra
- I8: tocilizumab
- I9: rituximab
- I10: baricitinib
- I11: tofacitinib
- I12: sarilumab

Komparator

Komparatorer er identiske til interventionerne.

Effektmål

Se tabel 3.

3.3 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

Population

Patienter som ikke er i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingsnaive med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (lægemidler der har EMA-indikationen monoterapi, i vurderede doser)

I1: etanercept

I2: adalimumab

I3: certolizumab

I4: tocilizumab

I5: baricitinib

I6: tofacitinib

I7: sarilumab

Komparator

Komparatorer er identiske til interventionerne

Effektmål

Se tabel 3.

3.4 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?

Population

Patienter som ikke er i csDMARD behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingserfarne med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (lægemidler der har EMA-indikationen monoterapi, i vurderede doser)

- I1: etanercept
- I2: adalimumab
- I3: certolizumab
- I4: tocilizumab
- I5: baricitinib
- I6: tofacitinib
- I7: sarilumab

Komparator

Komparatorer er identiske til interventionerne.

Effektmål

Se tabel 3.

3.5 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertilhørende vigtighed er truffet med baggrund i den gældende RADS behandlingsvejledning vedr. RA [12], da fagudvalget stadig finder disse relevante og dækkende for evaluering af lægemidlerne.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	Kritisk	Andel patienter	-
ACR50	Kritisk	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.
Alvorlige infektioner	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.
TSS	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.
HAQ-DI	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid			

Tabel 3: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Kritiske effektmål

Mortalitet: Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse. Studier har vist, at RA patienter har øget risiko for udvikling af hjertekarsygdomme og øget

overordnet dødelighed [13,14]. Eftersom RA i sig selv ikke er forbundet med akut død, er mortalitet ikke umiddelbart et relevant effektmål i det forventede tidsinterval. Data vedrørende mortalitet vil blive inkluderet, analyseret og rapporteret i et format der tilsvarende datakvaliteten. Hvis der findes lægemidler der påvirker dødeligheden indenfor studiernes tidsramme, vil dette fremgå af vurderingen.

ACR50: Det primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål, og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons. En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (intervention vs. komparator) på 15 procentpoint.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (*withdrawals due to AE* eller *discontinuation of study drug due to AE*): Dette effektmål indgik i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS som overordnet mål for bivirkninger [10]. Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål for bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel defineres som en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne, hvilket rummer den nuværende ligestilling mellem bDMARDs i den eksisterende RADS vejledning [10].

Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet manglende effekt: Dette effektmål indgik ikke i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS. Fagudvalget mener, dette er et vigtigt effektmål, da forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger skal afdækkes. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Total Sharp Score (TSS) er et relevant radiologisk effektmål, der kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [15]. Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression [16]. Her fastsættes en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel. På standardbehandling forventes ca. 80 % af patienterne at være uden progression i løbet af et år [17], og en ændring på 10 % vil være detekterbar i klinisk praksis.

Alvorlige infektioner: Udover behandlingsophør grundet bivirkninger ønskes antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere. For at rumme variansen i antallet af infektioner mellem ligestillede lægemidler i RADS behandlingsvejledningen [10], defineres den mindste, betydende kliniske forskel som 5 procentpoint.

HAQ-DI er inkluderet som et mål for invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet, det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [18]. Instrumentet måler patienternes invaliditet/funktionsnedsættelse. Det er valgt fremfor et generisk instrument på baggrund af en større relevans for RA patienter, og at det anvendes i dansk klinisk praksis og registreres ved ambulante besøg.

Her er den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI score fra baseline [19].

4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne i større grad være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

4.1 Opstart, skift og seponering af behandling

Kriterier for opstart, monitorering af effekt samt behandlingsskift i forbindelse med manglende effekt vil blive beskrevet ud fra den søgte litteratur. Beskrivelsen af kriterier for behandlingsskift vil inkludere overvejelser vedrørende lægemidlernes virkningsmekanismer. Beskrivelsen af monitorering af effekten vil inkludere overvejelser vedrørende brug af forskellige konsultationstyper, herunder telemedicinsk kontrol. Desuden vil den identificerede litteratur vil blive inddraget og suppleret med søgning efter litteratur og guidelines, der beskriver seponering eller evt. dosisreduktion ved remission.

I denne proces vil overvejelser vedrørende nødvendige procedurer/undersøgelser/forhold, øvrig medicin og vaccinationer, som brugen af de vurderede lægemidler forudsætter, blive beskrevet. Disse overvejelser kan blive inddraget i det udvidede sammenligningsgrundlag.

4.2 Patienters værdier og præferencer

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient og patientrepræsentant i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. Der søges efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Evidensen på området er ofte begrænset, og derfor søges bredt - og også på andre studiedesigns end randomiserede studier - inden for dette domæne.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog [20].

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane library HTA

Derudover vurderes den eksisterende RADS behandlingsvejledning på området [12]. Hvis der findes retningslinjer, som er udført metodemæssigt forsvarligt, indeholder de nødvendige informationer og hvis de benyttede populationer, interventioner, komparatorer og effektmål svarer til de i protokollen beskrevne, benyttes denne/disse som udgangspunkt. Hvis de fundne retningslinjer ikke kan anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål, vil de blive inddraget til at belyse de områder, der ikke søges systematisk på (se afsnit 4.1 og 4.2).

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgningen vil som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Et eksempel på en søgning i MEDLINE kan ses i bilag 2.

5.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes.

6 Kvalitetsvurdering

Sekundær litteratur (retningslinjer og systematiske oversigtsartikler) bliver vurderet ved AGREE II eller AMSTAR. Hvis retningslinjer ikke indeholder de nødvendige informationer eller lever op kvalitetskravene, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. opstart, skift, seponering, monitorering af effekt for de enkelte lægemidler. De inkluderede systematiske reviews bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (f.eks. behandlingsophør på grund af bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen som kan defineres på baggrund af den fundne litteratur. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (eks. hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af netværksmetaanalyser eller Buchers metode [21]). Hvis ingen af ovenstående metoder er mulige, syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt.

Afhængigt af de tilgængelige studier vil følgende analysemetoder blive appliceret i prioriteret rækkefølge:

- Netværksmetaanalyse baseret på direkte og indirekte evidens
- Parvise sammenligninger af lægemidler med tilgængelig direkte evidens
- Indirekte sammenligninger af lægemidler, hvor direkte evidens ikke er tilgængelig
- Narrative sammenligninger.

For dikotome effektmål vil relative forskelle beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

8 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [internet]. Sundhed.dk. 2016 [citeret 9. januar 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 2017.
5. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
6. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
9. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
10. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
11. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
13. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524–9.
14. Baena-Díez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, Ramos R, Prieto-Alhambra D, Salvador-González B, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2017;heartjnl-2017-311279.
15. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in

Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13.

16. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):913–20.
17. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, et al. Which Factors Influence Radiographic Progression During Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Clinical Practice? Results from 930 Patients with Rheumatoid Arthritis in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2352 LP-2360.
18. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):536–42.
19. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1337–42.
20. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
21. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.

9 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	LVS/Region
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor	Region Nordjylland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Dankier Professor, overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
To patienter/patientrepræsentanter	Gigtforeningen

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jane Skov, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker

10 Bilag 2: Søgeprotokol til identifikation af primærstudier

- Søgeprofil** Der søges efter reumatoid artrit generelt. Termer for reumatoid artrit bliver kombineret med generiske navne og handelsnavne for de i protokollen angivne interventioner og komparatorer.
- Søgestrategi** Der søges i databaserne MEDLINE, Embase samt Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). For MEDLINEs vedkommende søges i alle tilgængelige deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indeksret, bliver identificeret.
- Ved søgning i MEDLINE og Embase tilføjes filtre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales til de enkelte databaser i Cochrane Handbook [1].
- I MEDLINE og Embase bliver resultaterne afgrænset til referencer på engelsk, dansk, norsk og svensk. I Embase og CENTRAL bliver referencer indekseret som conferenceabstracts ekskluderet fra det endelige søgeresultat.
- Informationskilder** Der gennemføres søgninger i følgende bibliografiske databaser:
- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)
 - Embase via Ovid
 - CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library

Referencer

1 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: <http://www.handbook.cochrane.org>

10.1 Eksempel på søgning i MEDLINE

Søgninger i EMBASE og CENTRAL vil blive tilpasset fra denne.

Inkluderet periode: 1946 til den 11. januar 2018

Søgning gennemført den 11. januar 2018

#	Søgestreng	Antal
1	exp "Rheumatoid arthritis"/	116088
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$).ti,ab,kf.	112270
3	1 or 2	150197
4	Infliximab/	10029
5	(infliximab or remicade or "mab ca2" or "monoclonal antibody ca2" or "ca2 monoclonal antibody").ti,ab,kf.	11763
6	4 or 5	14196
7	Adalimumab/	4757
8	(adalimumab or humira or "D2E7 antibody" or "antibody D2E7").ti,ab,kf.	5942
9	7 or 8	7299
10	Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/	5138

11	("interleukin 1 receptor antagonist protein" or anakinra or kineret or anril or "IL1 febrile inhibitor" or "febrile inhibitor and IL1" or IL-1Ra or "urine-derived IL1 inhibitor" or "IL1 inhibitor urine-derived" or "urine derived IL1 inhibitor" or "IL-1 inhibitor urine" or "IL 1 inhibitor urine" or "urine IL-1 inhibitor" or "interleukin 1 inhibitor urine").ti,ab,kf.	6776
12	10 or 11	8634
13	Abatacept/	2871
14	(abatacept or CTLA4Ig or orenicia or LEA29Y or BMS224818 or BMS-224818 or "BMS 224818" or belatacept or "BMS 188667" or BMS-188667 or BMS188667 or CTLA-4-Ig or "cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "cytotoxic t lymphocyte associated antigen infliximab immunoglobulin" or CTLA4-Ig or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4 Ig immunoconjugate" or "immunoconjugate CTLA4-Ig" or CTLA4-Fc or nulojix).ti,ab,kf.	2896
15	13 or 14	4214
16	Rituximab/	13128
17	(rituximab or rituxan or "idec c2b8" or "CD20 antibody rituximab" or "rituximab CD20 antibody" or mabthera or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC C2B8 antibody" or IDEC-C2B8 or "IDEC C2B8" or GP2013).ti,ab,kf.	19031
18	16 or 17	21362
19	Golimumab.nm.	516
20	(golimumab or simponi or cnto-148 or "cnto 148").ti,ab,kf.	863
21	19 or 20	988
22	Tocilizumab.nm.	1519
23	(tocilizumab or atlizumab or actemra or roactemra).ti,ab,kf.	2335
24	22 or 23	1323
25	Certolizumab Pegol/	532
26	(certolizumab\$ or cimzia or CDP870 or "cdp 870").ti,ab,kf.	934
27	25 or 26	365
28	Tofacitinib.nm.	489
29	(tofacitinib\$ or tasocitinib or xeljanz or "CP 690,550" or CP690550 or CP-690550 or "CP 690550" or CP-690,550).ti,ab,kf.	793
30	28 or 29	419
31	Baricitinib.nm.	46
32	(baricitinib or olumiant or LY3009104 or INCB028050).ti,ab,kf.	90
33	31 or 32	37
34	Sarilumab.nm.	18
35	(sarilumab or kevsara).ti,ab,kf.	49
36	34 or 35	17
37	Etanercept.nm.	5932
38	(etanercept or enbrel or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "TNFR-Fc Fusion Protein" or "Fusion Protein TNFR-Fc" or "Protein TNFR-Fc	6908

	Fusion" or "TNFR Fc Fusion Protein" or TNR-001 or TNR001 or "TNR 001" or "001 TNR" or "TNT Receptor Fusion Protein" or TNTR-Fc).ti,ab,kf.	
39	37 or 38	4291
40	6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 30 or 33 or 36 or 39	54232
41	3 and 40	9923
42	exp Animals/ not Humans/	4817958
43	41 not 42	9765
44	"Randomized Controlled Trial".pt.	516776
45	"Controlled Clinical Trial".pt.	101776
46	randomi#ed.ab.	544126
47	placebo.ab.	210735
48	"Clinical Trials as Topic".sh.	202720
49	randomly.ab.	312536
50	trial?.ti,ab,kf.	964094
51	or/44-50	1695894
52	43 and 51	3019
53	Remove duplicates from 52	2489
54	limit 53 to (danish or english or norwegian or swedish)	2304