

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende guselkumab til behandling af psoriasisartrit



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	25. januar 2021
Dokumentnummer	98209
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	5
2.1	Psoriasisartrit	5
2.2	Guselkumab	6
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	8
3.4	Klinisk spørgsmål 4.....	9
3.5	Effektmål.....	9
3.5.1	Kritiske effektmål.....	10
3.5.2	Vigtige effektmål.....	12
4.	Litteratursøgning	13
5.	Den endelige ansøgning.....	14
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	17
8.	Relation til behandlingsvejledning	17
9.	Referencer.....	18
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	21
11.	Versionslog.....	23
12.	Bilag 1: Søgestreng.....	24

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

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



1. Begreber og forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	<i>Biologisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CRP:	C-Reaktivt Protein
csDMARD:	<i>Konventionel Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DANBIO	Dansk Reumatologisk Database
DMARD:	Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IL-17:	Interleukin 17
IL-23:	Interleukin 23
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mTSS:	<i>Modified Total Sharp Score</i>
MTX:	Methotrexat
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PASI:	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)



PsA: Psoriasisartrit

SF-36: Short Form 36

SMD: *Standardized Mean Difference*

tsDMARD: Targeteret syntetisk *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*

VAS: *Visual Assessment Scale*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer guselkumab til psoriasisartrit. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 20. oktober 2020.

2.1 Psoriasisartrit

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1,2]. Patogenesen er en T-celle-medieret inflammation og involverer en kompleks række interaktioner mellem immunceller og proinflammatoriske cytokiner, hvor T-celler og makrofager rekrutteres til led- og hudvæv [3]. Disse immunceller fremmer derefter inflammatoriske processer involveret i sygdommen, hvoraf inflammation medieret af det ekstracellulære interleukin 17 og 23 (IL-17 og IL-23) ser ud til at spille en nøglerolle [3–6]. Sygdommen er multifaktoriel og betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [7].

PsA kan både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstraartikulære symptomer som inflammation i senetilhæftninger (entesit), hævede fingre eller tæer (daktylit) og negledystrofi [8]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller have kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem PsA med aksial involvering og rygsøjlegigt (spondylartrit) af anden art. De kliniske manifestationer varierer betydeligt mellem patienter [9–11] og har stor betydning for patienternes liv. PsA-patienter rapporterer ofte om smerter, nedsat fysisk funktion, træthed og vanskeligheder med daglige aktiviteter [12,13].

I den nationale behandlingsvejledning for PsA fra Dansk Reumatologisk Selskab fremgår det, at der mangler validerede kliniske diagnosekriterier for PsA, men at der er udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte. Diagnosen stilles på baggrund af en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud sammen med serologi og biokemi [8].

Prævalensen er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier. Baseret på estimater fra et studie fra 2008 og beregninger fra Gigtforeningen finder Medicinrådet, at prævalensen formentlig er mellem 6.000 og 25.000 personer [14,15]. Det skønnes desuden, at op til ca. 15 % af patienter med psoriasis udvikler PsA [8]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år, og prævalensen er ens for mænd og kvinder.



2.2 Guselkumab

Guselkumab (Tremfya) er en systemisk biologisk antistofbehandling, der virker ved, at det aktive stof binder sig til IL-23. Herved bliver IL-23 forhindret i at bidrage til immunaktivering, og den inflammatoriske reaktion, der spiller en central rolle i udviklingen af PsA, begrænses.

Guselkumab forventes at få følgende indikation til PsA hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)):

Tremfya® alene eller i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD).

Guselkumab gives som subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge. For patienter med høj risiko for ledskaade, i henhold til klinisk vurdering, kan der overvejes en dosis på 100 mg hver 4. uge.

Guselkumab er desuden indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis [16].

2.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere PsA. Den nuværende behandling er i stedet målrettet patienternes smerter og symptomer, som beskrevet i afsnit 2.1.

Behandlingsmålet er, at patienterne opnår så lav sygdomsaktivitet som muligt og helst remission, så symptomer og inflammation er kontrollerede. Dette er blandt andet for at optimere patientens livskvalitet og sociale liv, forhindre progredierende strukturelle ledskaader og bevare funktionsevne.

Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs)) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (ledaffektion i mindre end fem led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor MTX sædvanligvis er førstevalg i dansk klinisk praksis [8].

Hos patienter med betydelig ledaffektion (mere end fire led) eller ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, eventuelt i kombination med lokale steroidinjektioner [17], kan biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs) indledes. Kriterierne for at indlede b/tsDMARD-behandling omfatter sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [8]. Af b/tsDMARDs-behandling benyttes på nuværende tidspunkt forskellige TNF-alfa-hæmmere, monoklonale antistoffer rettet mod IL-12, -17 og -23 samt en Janus kinase-hæmmer.



Den nuværende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA [18] er delt op i behandling til flere forskellige patientgrupper, afhængigt af om patienten har samtidig moderat til svær psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom. Flere af lægemidlerne er godkendt til både PsA og en eller flere af de nævnte indikationer, hvilket har betydning for, hvilke lægemidler der anvendes til de relevante patientgrupper.

TNF-hæmmeren adalimumab er p.t. førstevalg for behandling af alle patientpopulationerne i Medicinrådets lægemiddelrekommandation [18]. Jf. RADS' baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af PsA udelukker behandlingssvigt ved anvendelse af en TNF-hæmmer ikke muligheden for effekt af en ny TNF-hæmmer eller lægemidler med anden virkningsprofil. Efter svigt af to effektfulde TNF-hæmmere (sekundært svigt) eller ved manglende respons fra start (primært svigt) kan lægemiddel med anden virkningsprofil overvejes [19]. Ixekizumab er p.t. andet valg efter forudgående behandling med TNF-hæmmer [18].

I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 2560 patienter i biologisk behandling for PsA, hvoraf ca. 330 patienter startede på biologisk behandling (behandlingsnaive) og ca. 860 patienter skiftede behandling (behandlingserfarne). Tallene dækker over alle PsA-patienter, inklusiv dem der har følgesygdommene uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

De kliniske spørgsmål afspejler populationerne i lægemiddelrekommandationen. Da guselkumab imidlertid ikke er godkendt til behandling af uveitis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, vil Medicinrådets vurdering af guselkumab ikke omhandle patienter med PsA, der har en af disse sygdomme, men alene tage stilling til patienter med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis. Derudover afspejler de kliniske spørgsmål, at der i dansk klinisk praksis skelnes mellem behandlingsnaive patienter (der ikke tidligere har været behandlet med b/tsDMARDs og skal begynde behandling med en af disse) og behandlingserfarne patienter (der tidligere har været behandlet med b/tsDMARDs og skal skifte til en anden).

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?



Population

Patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis, som endnu ikke har modtaget behandling med b/tsDMARDs.

Intervention

Guselkumab subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge.

Komparator

Adalimumab subkutan injektion à 40 mg hver 14. dag.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis?

Population

Patienter med PsA uden moderat til svær plaque psoriasis, som tidligere har modtaget behandling med b/tsDMARDs.

Intervention

Guselkumab subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge.

Komparator

Ixekizumab subkutan injektion à 160 mg i uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med adalimumab for behandlingsnaive patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?

Population

Patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis, som endnu ikke har modtaget behandling med b/tsDMARDs.

Intervention

Guselkumab subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge.

Komparator

Adalimumab subkutan injektion à 40 mg hver 14. dag.



Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har guselkumab sammenlignet med ixekizumab for behandlingserfarne patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis?

Population

Patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis, som tidligere har modtaget behandling med b/tsDMARDs.

Intervention

Guselkumab subkutan injektion à 100 mg i uge 0 og 4 samt herefter hver 8. uge.

Komparator

Ixekizumab subkutan injektion à 160 mg i uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.5 Effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Sygdomsaktivitet - ledaffektion	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons på ACR50	15 %-point
			Andel patienter uden progression, jf. mTSS	10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	



Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på Short Form 36 (SF-36), det fysiske funktion-subdomæne	7,1 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, det fysiske smerte-subdomæne	4,9 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den fysiske komponent summary	7,2 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36, den mentale komponent summary	3,1 point
Sygdomsaktivitet - hudaffektion	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons på PASI90***	10 %-point

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

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

***Kun for klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor patienterne har PsA og moderat til svær plaque psoriasis.

3.5.1 Kritiske effektmål

Sygdomsaktivitet – ledaffektion

Medicinrådet finder, at sygdomsaktivitet ift. ledaffektion er et kritisk effektmål, da patienter, der oplever nedsat sygdomsaktivitet, opnår forbedret funktionsniveau, livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet [20,21]. Medicinrådet betragter sygdomsaktivitet som et selvstændigt kritisk effektmål og ikke som et surrogat for livskvalitet. Sygdomsaktivitet kan blandt andet måles ved de kompositte værktøjer American College of Rheumatology (ACR) og modified Total Sharp Score (mTSS).

ACR50

Det primære mål for effekt på sygdomsaktivitet er ACR50. Dette er defineret som en 50 %'s forbedring i både ømme og hævede led samt 50 %'s forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem domæner: patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VAS doctor), HAQ-DI score, som måler patientens funktionsniveau, og C-Reaktivt Protein (CRP). Medicinrådet vurderer, at en 50 %'s forbedring er et patientrelevant effektmål og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.



Medicinrådet vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ACR50, er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler til PsA [22,23].

mTSS

Medicinrådet ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Medicinrådet ønsker at benytte en modificeret udgave af *Total Sharp Score* (mTSS), som er udviklet til scoring af patienter med PsA [24].

Medicinrådet vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter uden progression, dvs. fravær af radiologiske ændringer, jf. mTSS, er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler til PsA [22,23].

Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Medicinrådet ønsker data på alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SAR), da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer og sygdomsprogression. Medicinrådet vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinrådet ønsker en kvalitativ gennemgang af guselkumab og komparatorernes bivirkningsprofiler for at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlernes produktresuméer og i den forbindelse forholde sig eksplicit til alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier), da dette er af særlig betydning for patienterne.

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Patienter med PsA er ofte mærket af deres sygdom både fysisk og mentalt, og det er derfor af stor betydning, om et nyt lægemiddel kan afhjælpe dette. På baggrund heraf betragter Medicinrådet livskvalitet som et kritisk effektmål.

Medicinrådet ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36 (Short Form 36). SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner (subdomæner): fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Derudover kan to sammenfattede scores også



opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren måles på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

I kliniske studier bliver livskvalitet ofte opgjort på de individuelle subdomæner eller de to sammenfattede scorer fremfor på en global score for SF-36. Inden for kronisk leddegigt har de to individuelle domæner fysisk funktion og fysisk smerte samt den sammenfattede score for fysiske komponenter vist sig at reflektere klinisk relevant respons [25]. Mindste klinisk relevante forskel er rapporteret som en forskel på hhv. 7,1, 4,9 og 7,2 point fra baseline for hhv. det fysiske funktion-subdomæne, fysiske smerte-subdomæne og den fysiske komponent summary [25]. Derudover ønsker Medicinrådet at se på data fra den sammenfattede score for mentale komponenter, hvor der inden for kronisk leddegigt er blevet rapporteret en mindste klinisk relevant forskel på 3,1 point [26]. Medicinrådet finder, at disse mindste klinisk relevante forskelle rapporteret for kronisk leddegigt også kan anvendes inden for PsA.

3.5.2 Vigtige effektmål

Sygdomsaktivitet – hudaffektion

Medicinrådet vurderer, at det er af betydning, at patienter med PsA og moderat til svær plaque psoriasis opnår nedsat sygdomsaktivitet i forhold til hudaffektion, da patienterne er særligt plaget deraf. I den forbindelse ønsker Medicinrådet data på det kompositte værktøj *Psoriasis Area Severity Index (PASI)* på de populationer, hvor dette er relevant (klinisk spørgsmål 3 og 4). Medicinrådet betragter effektmålet som vigtigt og ikke kritisk, da det primært er patienternes ledaffektioner, der ønskes behandlet.

PASI kombinerer størrelsen på det areal af huden, som er ramt, med alvorligheden heraf på en score fra 0 til 72, hvor 72 udtrykker maksimal sygdom. PASI90 afspejler andelen af patienter, som opnår en 90 %'s reduktion i PASI-score. Medicinrådet vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der opnår PASI90, er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis [27].

Hvis der ikke foreligger data på PASI90, kan ansøger indsende data på PASI75. Her vurderer Medicinrådet, at den mindste klinisk relevante forskel er 15 %-point, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis [27].



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

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

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

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

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



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

5. Den endelige ansøgning

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

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).



- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

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

Særlige forhold i denne protokol

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

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



Sundhedsøkonomiske analyser

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

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

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

6. Evidensens kvalitet

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



7. Andre overvejelser

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

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af guselkumab tage stilling til, hvor lægemidlet foreløbigt kan placeres i RADS' *Behandlingsvejledning for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA)*.



9. Referencer

1. Giannelli A. A Review for Physician Assistants and Nurse Practitioners on the Considerations for Diagnosing and Treating Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* [internet]. 2019;6(1):5–21. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-018-0133-3>
2. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin Rev Allergy Immunol* [internet]. 2018;55(3):271–94. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8630-7>
3. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2016;46(3):291–304. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216300646>
4. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* [internet]. 2014;13(4–5):496–502. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214000627>
5. Dolcino M, Ottria A, Barbieri A, Patuzzo G, Tinazzi E, Argentino G, et al. Gene Expression Profiling in Peripheral Blood Cells and Synovial Membranes of Patients with Psoriatic Arthritis. Szodoray P, red. *PLoS One* [internet]. 2015;10(6):e0128262. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128262>
6. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci* [internet]. 2018;19(2):530. Tilgængelig fra: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/530>
7. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. *Lægehåndbogen*. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
8. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, Skov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
9. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(10):957–70. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505557>
10. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2017;69(11):1692–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23249>
11. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(10):1389–96. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.171094>
12. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Rheumatol Ther* [internet]. 2016;3(1):91–102. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-016-0029-z>



13. Sunkureddi P, Doogan S, Heid J, Benosman S, Ogdie A, Martin L, et al. Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [internet]. 2018;45(5):638–47. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170500>
14. Pedersen OBV, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1422–6.
15. Gigtforeningen. Nøgletal for gigtsygdomme. Gigtforeningen [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.gigtforeningen.dk/media/3434/gigtforeningens-noegletalspublikation-2017.pdf>
16. European Medicines Agency E. Produktresumé - guselkumab. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_da.pdf
17. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA) [internet]. 2016. Tilgængelig fra: http://www.medicinraadet.dk/media/5811/rev-lmr_psa_33.pdf
18. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af psoriasisartrit. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/xmiigaf0/lægemedelrekommandation-for-biologisk-behandling-af-psorias_adlegacy.pdf
19. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af psoriasis arthritis (PsA). 2017; Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4358/psa-beh-31-267934.pdf>
20. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–7.
21. Coates LC, Orbai AM, Morita A, Benichou O, Kerr L, Adams DH, et al. Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):1–8.
22. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ixekizumab som mulig standardbehandling til psoriasisartrit. 2018; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/pysky5lr/medicinraadets-anbefaling-vedr-ixekizumab-til-psa-vers-1-0_adlegacy.pdf
23. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende tofacitinib som mulig standardbehandling til psoriasisartrit. 2019 [internet]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ha1h3wry/medicinraadets-anbefaling-vedr-tofacitinib-til-psa-vers-1-0_adlegacy.pdf
24. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:55–9.
25. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [internet]. 2014;66(12):1783–9. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22392>
26. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [internet]. 2000;43(7):1478–87. Tilgængelig fra: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(200007)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M)
27. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til moderat til svær plaque psoriasis. 2020; Tilgængelig fra:



https://medicinraadet.dk/media/p1rma0xe/baggrund-for-medicinrådets-beh-vej-til-moderat-til-svær-plaque-psoriasis-vers-1-2_adlegacy.pdf



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Søgestrengene

Søgestrengene for identifikation af relevant litteratur i PubMed.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	"Arthritis, Psoriatic"[mh]	Søgetermer for populationen
2	PsA[tiab] OR (psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR polyarthriti*[tiab] OR polyarthriti*[tiab] OR oligoarthr*[tiab] OR oligo-arthr*[tiab] OR rheumato*[tiab]))	
3	#1 OR #2	
4	guselkumab[nm]	Søgetermer for intervention og komparatorer
5	guselkumab[tiab] OR CNTO-1959[tiab] OR tremfya*[tiab]	
6	adalimumab[mh]	
7	adalimumab[tiab] OR humira*[tiab] OR D2E7[tiab] OR amjevita*[tiab] OR cyltezo*[tiab]	
8	ixekizumab[nm]	
9	ixekizumab[tiab] OR taltz*[tiab] OR LY-2439821[tiab] OR LY2439821[tiab]	
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	Filter til identifikation af RCT'er
11	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	
12	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
13	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
14	#12 OR #13	
15	#3 AND #10 AND #11 NOT #14	Endelig søgning

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

Søgestrengene for identifikation af relevant litteratur i CENTRAL (Cochrane Library).

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	[mh "Arthritis, Psoriatic"]	Søgetermer for populationen
2	(psoria* near (arthriti* or arthropath* or polyarthriti* or polyarthriti* or oligoarthr* or oligo-arthr* or rheumato*)):ti,ab,kw	
3	(PsA):ti,ab	
4	#1 or #2 or #3	



5	(guselkumab or CNTO-1959 or tremfya*):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer
6	(adalimumab or humira* or D2E7 OR amjevita* OR cyltezo*):ti,ab,kw	
7	(ixekizumab or taltz* or LY-2439821 or LY2439821):ti,ab,kw	
8	#5 or #6 or #7	
9	#4 and #8	
10	("conference abstract" or review):pt	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
11	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
12	NCT*:au	
13	#10 or #11 or #12	
14	#9 not #13	
15	#14 not pubmed:an	Endelig søgning

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