

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af tofacitinib som mulig standardbehandling til reumatoid artrit

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	LO4AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase Inhibitor
Administration/dosis	5 mg tabletter
EMA Indikation	"XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate."
Godkendelsesdato	07.02.2018
Offentliggørelsesdato	08.02.2018
Dokumentnummer	13802
Versionsnummer	1.1
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se punkt 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** tofacitinib som mulig standardbehandling til reumatoid artrit (RA) til følgende populationer:

- 1) Patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling .
- 2) Patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
- 3) Patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling (monoterapi).
- 4) Patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer (monoterapi).

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Reumatoid artrit er en kronisk sygdom karakteriseret ved inflammatorisk respons i led. Der findes ingen kurativ behandling, men adskillige sygdomsmodificerende behandlinger er godkendt til denne indikation. For nærmere beskrivelse af sygdommen og indikationen, se vedhæftet protokol (bilag 5).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedrørende gigtsygdomme med Hanne Merete Lindegaard som formand. Protokollen blev offentliggjort 4. april 2017, og i en revideret version 5. maj 2017. I den reviderede version (version 1.1) blev de kliniske spørgsmål tilrettet, og det er denne protokol, som ligger til grund for den endelige ansøgning og er vedlagt her som bilag 5.

Der indgik samlet 12 komparatorer fordelt på de 4 kliniske spørgsmål, og seks kritiske og vigtige effektmål blev defineret, men mortalitet indgik ikke selvstændigt i vurderingen.

Den endelige ansøgning fra Pfizer blev modtaget i sekretariatet 12. juli 2017. Ansøgers metoder benyttet til litteratursøgning og databehandling er valideret af Medicinrådets sekretariat. Afsnittene om litteratursøgning og databehandling er dog efterfølgende blevet suppleret af ansøger, da sekretariatet havde enkelte spørgsmål angående litteratursøgning og statistisk metode. Denne proces medførte ikke et clockstop, da der var tale om mindre, opklarende spørgsmål.

Vurderingsrapporten er udarbejdet af et nyt fagudvalg vedrørende gigtsygdomme med Ulrik Tarp som formand og en ændret besætning (fagudvalgets medlemmer kan ses under punkt 7), hvis kommissorium blev godkendt på Medicinrådets møde 12. oktober 2017.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med komparator som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med komparator som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med komparator som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med komparator som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

4 Høring

Medicinrådet har modtaget høringssvar fra Pfizer den 19. december 2017. Dette er vedlagt som bilag 1.

Pfizers høringssvar opponerede ikke mod vurderingen af klinisk merværdi, men anførte kommentarer til vurderingen. På baggrund af høringssvaret har fagudvalget vedrørende gigtsygdomme og Medicinrådets sekretariat foretaget mindre ændringer i vurderingsrapporten. Vurderingsrapporten version 1.1 blev offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside den 17. januar 2018 og ses her som bilag 7. Respons på høringssvar ses som bilag 2.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Formålet med den sundhedsøkonomiske analyse er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af RA i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af tofacitinib som mulig standardbehandling. Amgros' vurdering (se bilag 3 og 4) tager udgangspunkt i analyser indsendt af Pfizer.

Den økonomiske analyse konkluderede, at den samlede behandlingspris på tværs af populationer i høj grad udgøres af lægemiddelprisen. Baseret på Amgros' aftalepriser er behandling med tofacitinib forbundet med omkostninger på niveau med en række eksisterende behandlingsalternativer.

Amgros finder, der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger tofacitinib forventes at have.

6 Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Jane Skov, ph.d.	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Jeppe Schultz Christensen, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker, Jan Odgaard Jensen.	

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Høringssvar fra Pfizer
- 2) Respons på høringssvar
- 3) Amgros' beslutningsgrundlag
- 4) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse version 1.1
- 5) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib version 1.1
- 6) Endelig ansøgning
- 7) Vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib version 1.1



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

Medicinrådet

Jane Skov
JSK@medicinraadet.dk

Ballerup, den 19. december 2017

Kære Jane Skov

Høringssvar fra Pfizer ApS vedrørende vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til Reumatoid Artrit

Overordnet accepterer vi vurderingen af Xeljanz[®] (tofacitinib) til RA, i forhold til de af Medicinrådet udvalgte kriterier.

Som kommentar til Medicinrådets udtrykte bekymring for langtidsbivirkninger, gør vi opmærksom på, at Xeljanz[®] er et særdeles velundersøgt produkt som har været igennem et af de største kliniske udviklingsprogrammer inden for moderat til svær reumatoid artrit med i alt 4997 patienter inkluderet i 6 pivotale fase 3, randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier af Xeljanz[®] i både mono- og kombinationsbehandling. Yderligere er Xeljanz[®] undersøgt i et direkte sammenlignende fase 4 studie med den velkendte standardbehandling adalimumab + methotrexat. Endelig er Xeljanz[®] godkendt og anvendt i blandt andet USA siden 2012, er ordineret til flere end 90.000 patienter og der er publiceret langtids-safety data med op til 8,5 års behandling.

Endvidere mener vi, at der er værdi for både patienter og behandlersystemet i at bibringe et lægemiddel med en ny virkningsmekanisme som alternativ til patienter som ikke responderer på eksisterende behandling, der foruden god effekt, har en kort halveringstid, med hurtigt indsættende effekt og eliminering.

I vedlagte bilag 1 uddybes hovedkommentarer til Medicinrådets vurdering, hvor vi især ønsker at gøre opmærksom på det faktum, at Medicinrådet udelader at referere til fremsendte data for monobehandling med Xeljanz[®] til bionave patienter vs. adalimumab (+MTX) i vurderingen.

Slutteligt glæder vi os over, at Medicinrådet selv nævner patientpræferencer, herunder at patienten bliver mere uafhængig i forhold til fremmøde på hospital, afhentning af medicin, kold opbevaring samt at stikke sig selv. Men med hensyn til de kriterier, der er udvalgt i protokollen med henblik på sammenligning med andre lægemidler, undrer det os dog, at patienternes præferencer ikke er medtaget i større udstrækning, f.eks. i form af fatigue, hvor data foreligger i ansøgningen (se også bilag 1).

Med venlig hilsen
Pfizer ApS

Troels Reiche
Medicinsk direktør

Stine Moll Hansen
Senior medicinsk rådgiver

BILAG 1

Kommentarer til datagennemgangen i medicnrådets udkast vedrørende evaluering af den kliniske merværdi af tofacitinib i moderat til svær reumatoid artrit:

1. Udkastet starter med en konklusion, hvoraf det fremgår, at tofacitinib vurderes til at give ingen klinisk merværdi i eksisterende biologiske behandlinger i samtlige kategorier og denne vurdering er baseret på moderat til meget lav evidens.

I protokollen er der opsat ambitiøse grænser for merværdi (her tænkes især på de 15% for ACR50 og HAQ-DI) og på den baggrund er vi ikke uenige i konklusionen omkring merværdi på de valgte parametre. Hvordan grænserne for klinisk merværdi er fastsat fremgår desværre ikke tydeligt af hverken protokol eller rapporten og vi vil hermed opfordre til, at dette tydeliggøres i rapporten. Endvidere mener vi også, som anført i ansøgningen, at man i vurderingen bør tage med i betragtning, at Xeljanz med en ny virkningsmekanisme kan bibringe patienter som ikke responderer på eksisterende behandlinger en klinisk merværdi som der ikke for nuværende tages højde for i medicnrådets evaluering.

Med hensyn til evidensgrundlaget har vi følgende bemærkninger: Idet man igennem rapporten efterlades med en forståelse af, at evidensgrundlaget for tofacitinib til behandling af moderat til svær reumatoid artrit er begrænset, mener vi, at det vil være retvisende og transparent i denne konklusion også kort at beskrive, det totale datagrundlag som ligger til grund for tofacitinibs godkendelse. Tofacitinibs effekt og bivirkningsprofil er undersøgt i et af de største (hvis ikke det største) kliniske programmer inden for reumatoid artrit og som blandt andet indbefatter 6 fase 3 studier samt et fase 4 head-to-head studie over for komparatoren Adalimumab. Derudover er der, på nuværende tidspunkt, publiceret mere end 8 års opfølgingsdata på bivirkningsprofilen, hvilket til vores information, ikke er set tidligere for et produkt der skal vurderes for første gang.

At evidensen er moderat til lav ved sammenligningerne formodes derfor i flere tilfælde at skyldes manglende datagrundlag for de komparators, der er valgt.

Vi beder derfor om, at der for gennemsigtighedens skyld:

- a. i afsnit 1.2 tofacitinib eller afsnit 5, databehandling og datagrundlag gives en kort beskrivelse af tofacitinibs udviklingsprogram
 - b. konsekvent igennem rapporten beskrives, hvor evidensgrundlaget er manglende, som det f.eks. er gjort i afsnit 5.2 vedrørende kombinationsbehandling i 3 linje (se f.eks. 5.2.2.s 33 og 5.2.3 s35). Her beskrives det tydeligt, hvor der f.eks mangler data for henholdsvis tofacitinib og komparators.
 - c. at der ved afsnittenes konklusioner, hvor det nævnes at datagrundlaget er ufuldstændigt (afsnit 5.1.12b, 5.2.6 og 5.3.6) præciseres, hvor data er ufuldstændige.
2. Indledningsvis (metode og process i medicnrådet, afsnit 3) gives et overblik over alle de kritiske og vigtige effektmål, vi som ansøgere er blevet bedt om at forholde os til. Vi mener dog også, at det for gennemsigtighedens skyld, er vigtigt her også at nævne de mindre vigtige

effektmål (fatigue, hævede led, kolesteroltal, cancer, gastrointestinale bivirkninger samt DAS28), som vi ligeledes har forholdt os til som forespurgt i protokollen, men som ikke indgår i den endelige vurdering, samt en kort beskrivelse for, hvorfor disse er udgået i den samlede vurdering.

3. I forhold til monobehandling i bionave patienter, er der i datagrundlaget (afsnit 5, s9) beskrevet at der kun er data for kritiske effektmål og senere i rapporten, under konklusionen (afsnit 5.3.6, s 45) sammenfattes det at:

"Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ud fra det eksisterende datagrundlag ikke kan tildeles en kategori i dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget foreslår dog, ud fra en klinisk vurdering delvist baseret på evidensen for bionave patienter (se 5.1), at tofacitinib tildeles ingen klinisk merværdi"

Denne konklusion baseres på den præsenterede metaanalyse, hvori indgår 2 studier med tofacitinib, med i alt 243+49 reumatoid artrit patienter. Vi mener ikke, at dette er totaliteten af data som er blevet præsenteret i ansøgningen og da man vurderer, at det eksisterende datagrundlag ikke kan danne baggrund for at tildele en kategori, men at man i stedet beror på en klinisk vurdering er vi overrasket over, at medicinrådet har valgt ikke at tage de data med som også er præsenteret fra det store, direkte sammenlignende studie mellem adalimumab og tofacitinib. I dette studie sammenlignes 384 patienter som får tofacitinib i monobehandling med 386 patienter som får adalimumab + methotrexat. Vi er indforstået med, at dette således ikke er en direkte sammenligning mellem 2 mono behandlinger. Det er dog tidligere vist, at adalimumab + methotrexat kan forventes at være mere effektiv end adalimumab monobehandling (Breedveld et al, Arthritis and rheumatology, 2006; Jørgensen et al, Rheumatology 2015), hvilket også noteres i Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins baggrundsnotat fra 2014 som skriver følgende " *Kombinationsbehandling med MTX og etanercept/adalimumab har vist sig mere effektiv end monoterapi* " (baggrundsnotat for biologisk behandling af RA, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, januar 2014, s 7). Sammenligningen mellem en monobehandling (tofacitinib) og en kombinationsbehandling (adalimumab + methotrexat) er således, at løfte barren med hensyn til effektparametre som ACR50 som skal nås for tofacitinib, for at vise sammenlignelige værdier. Den direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab + methotrexat viser en forskel på -6% for ACR50 og som anført i ansøgningen ses der således ikke en klinisk relevant forskel mellem tofacitinib monobehandling og adalimumab kombinationsbehandling. I den direkte sammenligning fremgår også data på HAQ-DI, alvorlige infektioner, cancer, GI bivirkninger, DAS28, udover ACR50 og ophør med behandling. Der er således data udover de som gennemgås i netværksmetaanalysen på tofacitinib monobehandling. Vi mener derfor, at man, for at vurdere totaliteten af evidensen for tofacitinib som en effektiv monobehandling, også bør tage resultaterne fra dette direkte sammenlignende studie med i rapporten- om ikke i en analyse, så i tekst, som beskrevet uddybende i ansøgningen. Herudover eksisterer et cochrane review fra 2016 (Singh et al, 2016) som ligeledes vurderer tofacitinib monobehandling og sammenligner med TNF hæmmere som en gruppe. Denne kunne også tages med i betragtning for totalitetens skyld.

4. Flere steder fremgår det, at vi ikke har fremført absolutte data. Dette er korrekt i forhold til absolutte forskelle mellem studierne, hvilket ikke er opgivet. Vi gør dog opmærksom på, at absolutte værdier for hvert enkelt studies effekt og bivirkningsparametre ift studiets kontrolarm er anført og kan ses i resultatafsnittet og hvor relevant er de beskrevet narrativt i forbindelse med den sammenlignende analyse (se f.eks. pkt 5 og 6, nedenfor).
5. For radiografiske ændringer i 2 linje kombinationsbehandling er det noteret, at data ikke rapporteres (TSS, afsnit 5.1.6 b, 5.1.7 b, 5.1.8 b, 5.1.9b, 5.1.10b). Vi gør opmærksom på, at data er rapporteret for tofacitinib og enkelte af komparators. Dette beskrives narrativt i den sammenlignende analyse, og vi foreslår at denne beskrivelse indsættes første gang (ligesom det blev gjort for HAQ-DI under infliximab) og at der i de andre afsnit henvises til denne:

“A limited number of studies have investigated impact of the comparators and tofacitinib on inhibition of radiographic progression and as previously discussed by fx Farvelli (Ther Adv Musculoskel Dis, (2012) 4(4) 213–223; Seminars in Arthr Rheum, 43(2014)730–737), meta analyses indirectly comparing different treatments are challenged due to bias and large heterogeneity between studies. Tofacitinib 5 mg twice daily has shown a statistical significant increase in patients that do not progress (measured by modified total sharp/van der Heijde score) after 6 month treatment compared to the control arm receiving MTX (Oral scan, Van der Heijde et al 2013). The absolute difference from placebo in patients that did not progress as measured by mTSS change ≤ 0.5 (Van Der Heijde et al 2013) is 11.1% (95% CI: 3.3;19) and this is maintained at month 12. For Certolizumab a reported absolute difference is 17% over control in the RAPID 1 trial (defined as progression of mTSS <0 , Keystone et al, 2008) and for the infliximab attract trial this is 28-29% at week 54 (defined as no progression measured by modified sharp van der Heijde score, Remicade EPAR, EMA, 2005). Thus available data suggest that both comparators and tofacitinib 5 mg twice daily significantly increase the rate of "non-progressors". As we have not been able to perform a meaningful meta analysis on the studies due to reasons described above and there are no data directly comparing tofacitinib with the comparators, we have not been able to assess if there is clinical meaningful difference between the comparators and tofacitinib defined in the protocol to be a 10% difference.”

6. I monobehandlingen med tofacitinib i bionave patienter (afsnit 5.3.2, 5.3.3., 5.3.4) nævnes det, at der mangler dokumentation for vigtige mål, herunder HAQ-DI og infektioner. Vi gør opmærksom på, at både HAQ-DI og infektioner er beskrevet narrativt i ansøgningen og opfordrer til at dette fremgår af rapporten (feks afsnit 5.3.2, hvor disse første gang nævnes).

Fra ansøgningen:

Due to lack of data, evaluation of physical function using HAQ-DI change from baseline or percentage of responders was not feasible in the metaanalysis. In the tofacitinib oral solo trial the absolute difference from placebo was 17.7% (95% CI 6.5;28.8) in percentage of patients with clinical meaningful response at week 12 and this was statistically significant. The only other monotherapy trial reporting on HAQ-DI responders is the certolizumab "fast4ward" trial where the absolute difference from placebo is 37% at week 24 (Fleischmann et al 2008). Different

reporting times and differences in trials makes comparisons unfeasible between these two trials, however, both are well beyond the 15% margin stated in the protocol to be clinically relevant and can therefore be concluded to elicit clinical relevant HAQ-DI response over control. The absolute difference in change from baseline is -0.31 for adalimumab at week 26, -0.49 for certolizumab at week 24 and -0.31 (95% CI -0.43;0.19) for tofacitinib at week 12 (see result per study section). There were no reports of serious infections in the oral solo trial in the double blinded 3 months period. Between month 3-6, two cases of serious infections were reported for the tofacitinib group. In the 12 month oral strategy trial a total of 2% (n=6) reported serious infection which is the same rate as in adalimumab+MTX. 1.8% (n=2) reported serious infections during 26 weeks treatment with certolizumab in the fast4ward trial compared to zero in the placebo arm. In the adalimumab trial (van der Putte) 10 (out of 434 patients treated with different doses) reported serious infection in the active arms compared to none in the placebo group. No serious infections were reported in the etanercept monotherapy trial. In the protocol is indicated a clinical relevant margin of 5% for serious infections. As none of the included studies report infections rates beyond 5% the data does not suggest a clinical relevant difference although a direct comparison can not be made.

7. I afsnit 6, andre overvejelser noterer vi, at man forholder sig til, at tofacitinib, som noget nyt tilbyder tabletbehandling, hvilket kan være en fordel for nogle patienter. Som anført i den tidlige ansøgning og senere, så har vi også anført, at tofacitinib, med en anden virkningsmekanisme end de virkningsmekanismer komparatorer har, kan have stor værdi for patienter som ikke responderer/har responderet tilstrækkeligt/tåler komparatorer. Derudover er også farmakokinetikken forskellig fra komparatorer (feks med kort halveringstid), hvilket ligeledes kunne være en fordel for nogle patienter. Vi opfordrer derfor til, at disse parametre også vil blive taget i betragtning af fagudvalget i andre overvejelser.

Endelig udtrykkes der bekymring over langtidsbivirkninger/sjældne bivirkninger for et produkt der først ses efter den kliniske udvikling. Vi vil i den forbindelse gerne gøre opmærksom på, at tofacitinib som anført i ansøgningen på nuværende tidspunkt har mere end 8 års opfølgning fra det kliniske program samt at produktet har været godkendt og anvendt i andre lande, herunder USA siden 2012, uden at nye bivirkningssignaler er blevet set.

8. Andet:
 - a. S 10, analyse: afsnit 1, besvarelse af klinisk spm 2: Vi gør opmærksom på, at der er lavet sammenligning ved både uge 12 og 24 på ACR50 og HAQ-DI for rituximab og tocilizumab, så disse sammenlignes med tofacitinib uden fremskrivning ved uge 12.
 - b. Afsnit 5.1.1, første afsnit. Vi gør opmærksom på, at oral standard indgår i metaanalysen som også anføres senere i rapporten.
 - c. S15, figur 2: vi gør opmærksom på, at endnu et tofacitinib studie indgår i analysen: A3921025
 - d. Page 31: ekstrapolering af data: Vi anerkender, at dette ikke fremgår tydeligt i ansøgningen. Af artiklen fremgår det at " *due to the reassignment design of the tofacitinib trial, the analyses at week 24 used the data last observed at week 12 for the placebo arm and the data actually observed at week 24 for the active arm. In addition, the golimumab, rituximab, and tocilizumab trials offered rescue therapy to nonresponders at/or after week 16. For the*

tocilizumab and rituximab trials, patients who received rescue therapy were classified as nonresponders for week 24 analyses; for the golimumab trial, week 16 efficacy data were carried forward for week 24 analyses."

Respons på høringsvar fra Pfizer

Medicinrådets sekretariat modtog høringsvar fra Pfizer rettidigt og noterer, at der ikke opponeres mod kategoriseringen af tofacitinib. Sekretariatet og fagudvalget vedrørende gigtsygdomme har læst høringsvaret og foretager enkelte ændringer i vurderingsrapporten som beskrevet nedenfor.

- 1) Hvad angår de mindste klinisk relevante forskelle, som ligger til grund for vurderingen, er de fastsat af fagudvalget på baggrund af en klinisk vurdering. Medicinrådets metodehåndbog anfører at:

"Der findes ikke en universel accepteret og valideret metode til at lave søgninger på klinisk relevante forskelle. Det er vigtigt, at den endelige grænse for klinisk relevante forskelle defineres i samarbejde med forummet/fagudvalget.

Den mindste klinisk relevante forskel er udtryk for den forskel i effekt, som afgør, om den velinformerede patient eller kliniker vil vælge ét lægemiddel frem for et andet."

- a) Fagudvalget og sekretariatet finder det ikke relevant at redegøre for tofacitinibs udviklingsprogram i denne sammenhæng, men anerkender at det er omfattende, hvilket også fremgår i vurderingen af evidensens kvalitet for især klinisk spørgsmål 1.
 - b) I vurderingen af klinisk merværdi er det væsentligste, om der er tilstrækkeligt datagrundlag for en sammenligning, ikke hvorfor dette måtte være ufuldstændigt. Derfor er de ønskede præciseringer ikke foretaget.
 - c) Se ovenfor
- 2) Hvad angår de mindre vigtige effektmål vil disse ikke indgå i kategoriseringen, som beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog og fremført for ansøger under ansøgningsprocessen:

"Ansøgningen skal inkludere og beskrive resultater for alle kritiske og vigtige effektmål, og disse skal danne grundlag for kategoriseringen. Derimod skal resultater for mindre vigtige effektmål ikke beskrives eller danne grundlag for kategoriseringen."

- 3) Det direkte sammenlignende studie blev benyttet som datagrundlag angående kombinationsbehandling, men ikke monobehandling. Fagudvalget vurderede det ikke relevant at benytte et studie som sammenligner tofacitinib monobehandling med adalimumab kombinationsbehandling, da den ønskede sammenligning var monobehandling med begge lægemidler.
- 4) I forhold til de kliniske spørgsmål opstillet i protokollen er det absolutte forskelle mellem behandlinger og ikke mellem behandling og placebo, der ønskes.
- 5) Ansøgers narrative beskrivelse er indsat i vurderingsrapporten i afsnit 5.1.6.B og refereres efterfølgende til. Denne ændring er markeret med gult i vurderingsrapport 1.1.
- 6) Beskrivelsen fra ansøgningen er indsat i afsnit 5.3.2 og refereres til i 5.3.3 og 5.3.4

- 7) Fagudvalget er enige i, at et lægemiddel med anden virkningsmekanisme end de kendte kan have væsentlig værdi for enkelte patienter og har noteret dette i særlige overvejelser. Fagudvalget ønsker stadig at udtrykke bekymring for langtidsbivirkninger.
- 8) Beskrivelsen af datagrundlag for klinisk spørgsmål 2 er tilrettet, og det tydeliggøres at ORAL STANDARD indgår i netværksmetaanalysen. Vi har noteret i teksten til figuren, at fase II studiet A391025 også indgik i analysen.

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Xeljanz (tofacitinib) til standardbehandling af reumatoid artrit. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets inkrementelle omkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Pfizer
Lægemiddel	Xeljanz (tofacitinib)
Indikation	Reumatoid artrit

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Xeljanz anbefales som standardbehandling til behandling af reumatoid artrit.

Overordnet konklusion

Behandling med Xeljanz, er forbundet med omkostninger på niveau med en række eksisterende behandlingsalternativer. Enkelte behandlingsalternativer er forbundet med lavere omkostninger og enkelte behandlingsalternativer med højere omkostninger. Amgros vurderer ikke, at det er sandsynligt, at Xeljanz vil tage markedsandele fra billigere alternativer, indtil en ny behandlingsvejledning er udarbejdet. Amgros anbefaler derfor, at Xeljanz anbefales af Medicinrådet til standardbehandling og indplaceres i behandlingsvejledningen næste gang denne revurderes.

Konklusion per population

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparatorer	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Bionaive patienter i kombinationsbehandling med methotrexat	Infliximab Etanercept Golimumab Certolizumab Adalimumab	Ingen klinisk merværdi	Moderat til meget lav evidens kvalitet	Acceptabelt	Ja
Skiftepatienter i kombinationsbehandling	Rituximab Abatacept Tocilizumab	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidens kvalitet	Acceptabelt	Ja
Bionaive patienter i monoterapi	Etanercept Certolizumab Adalimumab	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidens kvalitet	Acceptabelt	Ja
Skiftepatienter i monoterapi	Tocilizumab	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidens kvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP. Aftalepriserne på en række af komparatorerne afviger meget fra AIP, da Amgros opnår meget høje rabatter på en række af disse lægemidler. Foretages analyserne på reelle aftalepriser og ikke AIP vil resultaterne variere en del fra de resultater, der præsenteres i afrapporteringen.

Lægges AIP til grund for lægemiddelomkostninger, er Xeljanz forbundet med de laveste samlede behandlingsomkostninger i P1, P3 og P4. Af behandlingsalternativerne for P2 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med Xeljanz stort set på niveau med behandling med rituximab, som her er billigste alternativ.

Amgros vurderer, at anbefaling af Xeljanz som standardbehandling samlet set kan medføre en mindre nettobesparelse. Dette uanset om analyserne foretages på baggrund af AIP eller reelle aftalepriser.

Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med Pfizer. Aftalen indeholder en mindre rabat ift. AIP. Aftalen forventes genforhandlet i løbet af foråret 2018 pga. konkurrencen med den anden JAK-inhibitor, Olumiant (baricitinib) fra Elly Lilly, som blev godkendt i KRIS i foråret 2017. Prisen kan ikke stige fra nuværende niveau.

XELJANZ (TOFACITINIB)

REUMATOID ARTRIT

AMGROS 8. februar 2017

Resumé

Baggrund

Tofacitinib er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis, hvor anden DMARD-behandling har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger, som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med tofacitinib til fire populationer:

- P1: Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- P2: Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
- P3: Patienter i monoterapi med moderat til svær RA, hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- P4: Patienter i monoterapi med moderat til svær RA hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

For patienter i P1 sammenlignes tofacitinib med infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab og adalimumab. For patienter i P2 sammenlignes tofacitinib med rituximab, abatacept og tocilizumab. For patienter i P3 sammenlignes tofacitinib med etanercept, certolizumab og adalimumab. For patienter i P4 sammenlignes tofacitinib med tocilizumab.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Lægges AIP til grund for lægemiddelomkostninger, er tofacitinib forbundet med de laveste samlede behandlingsomkostninger i P3 og P4. Af behandlingsalternativerne for P1 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med infliximab lavest. Af behandlingsalternativerne for P2 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med tofacitinib stort set på niveau med behandling med rituximab iv., som her er billigste alternativ.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

Amgros vurderer, at anbefaling af tofacitinib som standardbehandling kan medføre en mindre nettobesparelse.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med tofacitinib er forbundet med omkostninger (ved AIP) på niveau, med de andre billigste alternativer. Dette gælder uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af recidiverende reumatoid artrit	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	12
Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i kombinationsbehandling (P1)	12
Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2)	13
Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i monoterapi (P3)	13
Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i monoterapi (P4)	14
Sensitivitetsanalyser	15

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	17
---	-----------

4. Diskussion	20
----------------------	-----------

Referencer	21
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Pfizer
Handelsnavn:	Xeljanz
Generisk navn:	Tofacitinib
Indikation:	Reumatoid artrit
ATC-kode:	L04AA29

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	28-07-2017
Endelig rapport færdig:	02-11-2017
Tilrettet rapport efter rådets ønske om ændret dosering af infliximab	08-02-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	97 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgro vurderer at estimater og antagelser er acceptable.	

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Tofacitinib er godkendt af Europakommissionen til behandling af reumatoid artrit (RA). Pfizer er markedsføringsstilladelsesindehaver af tofacitinib og har den 12. juli 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af tofacitinib som standardbehandling af RA på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Pfizer har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af RA i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af tofacitinib som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med tofacitinib med behandling med hhv. infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.).

1.2 Patientpopulation

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 er størst hos kvinder (Medicinrådet, 2017). Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling (Medicinrådet, 2017).

En opgørelse fra DANBIO fra 2015 viste at 76 % af patienter, der starter i biologisk behandling blev behandlet i kombination med methotrexat. Antallet af bionaive patienter (patienter der ikke før har været i biologisk behandling for RA) anslås i opgørelsen at være 500 om året. Desuden anslås det at ca. 20 % af patienterne i biologisk behandling hvert år vil skifte til en anden biologisk behandling svarende til 973 patienter på tidspunktet for opgørelsen i 2015. Opgørelsen viste, at 19 % af alle patienterne i behandling med biologiske DMARD'er blev behandlet i monoterapi, hvoraf 70 % var initieret ved monoterapi som bionaive patienter og 30 % havde været i kombinationsbehandling med methotrexat før skiftet til monoterapi (RADS, 2017).

Medicinrådet har defineret fire populationer, som er identiske med populationerne defineret i behandlingsvejledningerne fra RADS. Amgros har på baggrund af ovenstående estimeret størrelserne på de definerede patientpopulationer nedenfor.

TABEL 1: POPULATIONER OG ESTIMEREDE POPULATIONSTØRRELSER

	Kombinationsbehandling	Monobehandling
Bionaive	P1 380 patienter (76% af 500)	P3 120 patienter (24% af 500)
Switch	P2 793 patienter (81,5% af 973)	P4 180 patienter (18,5 % af 973)

1.3 Behandling af recidiverende reumatoid artrit

Behandling med tofacitinib

Indikation

Moderat til svær aktiv reumatoid artrit, hvor anden DMARD-behandling har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger, som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Virkningsmekanisme

Janus Kinase inhibitor.

Dosering

Tofacitinib administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt.

Komparator

Medicinerådet har defineret infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.) som komparatorer i sammenligningen med tofacitinib.

TABEL 2: KOMPARATORER FORDELT PÅ DEFINEREDE POPULATIONER

Patienter i kombinationsbehandling		Patienter i monoterapi	
Bionaive patienter P1	Skiftepatienter P2	Bionaive patienter P3	Skiftepatienter P4
Infliximab iv.	Rituximab iv.	Etanercept sc.	Tocilizumab sc.
Etanercept sc.	Abatacept sc.	Certolizumab sc.	Tocilizumab iv.
Golimumab sc.	Abatacept iv.	Adalimumab sc.	
Certolizumab sc.	Tocilizumab sc.		
Adalimumab sc.	Tocilizumab iv.		

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
- Patienter i monoterapi med moderat til svær RA, hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- Patienter i monoterapi med moderat til svær RA hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinerådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med tofacitinib og de listede komparatorer over en tidshorisont på 12 måneder.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med tofacitinib med behandling med hhv. infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgros opnår rabatter på samtlige lægemidler, der indgår i analysen. Dette betyder, at analysens resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af lægemidlerne. Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Pfizer har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med tofacitinib og komparatorerne over 12 måneder. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger til anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet og patient- og transportomkostninger inkluderes.

Da overlevelse ikke er en faktor, der varierer på tværs af behandlingerne, er analysen en simpel opgørelse af omkostningerne forbundet med behandlingen. De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug.

Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne, forskelle i administrationsomkostninger på tværs af peroral, subkutan og intravenøs administration samt omkostninger forbundet med patienttid og transport. Analysen inkluderer ikke bivirkningsrelaterede omkostninger da disse antages, at være ens på tværs af lægemidlerne.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det anvendte analyseperspektiv, tidshorisont og overordnede modeltilgang er acceptabelt.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan Pfizer har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, transport og patient- og pårørendetid. Omkostninger til monitorering af behandlingen og behandling af eventuelle bivirkninger antages ens på tværs af tofacitinib og komparatorerne.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er AIP.

Doseringen af lægemidlerne tager udgangspunkt i behandling af en standardpatient, som er defineret i seneste behandlingsvejledning fra RADS. Her antages en gennemsnitlig patient at veje 73,9 kg. Beregning af den samlede dosering af lægemidlerne og de heraf følgende omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne over 52 uger, er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 3: BEREGNING AF LÆGEMIDDELOMKOSTNINGERNE FORBUNDET MED FORSKELLIGE BEHANDLINGSREGIMER

Behandlingsregime	Tofaciti- nib po.	Infliximab iv.	Adalimu- mab sc.	Certolizu- mab sc.	Etaner- cept sc.	Golimu- mab sc.	Tocilizu- mab sc.	Tocilizu- mab iv.	Rituximab iv.	Abatacept sc.	Abatacept iv.
Styrke	5 mg	100 mg	40 mg	200 mg	50 mg	50 mg	162 mg	400 mg	500 mg	125 mg	250 mg
Enhed	Tablet	Hætteglas	Sprøjte/ pen	Sprøjte	Sprøjte	Sprøjte	Sprøjte	Hætteglas	Hætteglas	Sprøjte	Hætteglas
Antal doser pr. 52 uger	730	6,75	26	29	52	13	52	13	4	52	14
Dosis per administration	5	4,5	40	200	50	50	162	8	1000	125	750
Dosisdefinition	mg	mg/kg	mg	mg	mg	mg	mg	mg/kg	mg	mg	mg
Forbrugte enheder pr. 52 uger	730	24,387	26	29	52	13	52	26	8	52	42
Pris pr. enhed, AIP, kr. ¹	109,11	2.420,00	4.074,70	3.652,50	1.752,87	8.425,95	1.824,82	4.841,14	9.300,45	1.995,46	2.626,16
Lægemeddelomkostninger over 52 uger for gennemsnitlig patient, AIP, kr. ¹	79.647	59.017	105.942	105.923	91.149	109.537	94.891	125.870	74.404	103.764	110.299

¹ Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Doseringen er i tråd med lægemidlernes SmPC og seneste behandlingsvejledning fra RADS. Amgros vurderer derfor at doseringen og beregningen af lægemiddelomkostningerne er acceptabelt.

Administration

Omkostningerne forbundet med administration af intravenøse og subkutane/orale formuleringer antages i analysen at være forskellige, men subkutane biologiske DMARDs og tofacitinib antages kun at afvige ved, at patienterne har brug for træning ved selvinjektion, hvilket ikke er nødvendigt med et lægemiddel som tofacitinib med peroral administration.

Generel patientuddannelse ved start af behandling antages ens på tværs af tofacitinib og komparatorerne.

Omkostningerne forbundet med administration af lægemidlerne er baseret på et dansk mikroomkostningsstudie fra KORA (Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015). Formålet med studiet var at estimere den gennemsnitlige omkostningsforskel mellem intravenøs og subkutan administration. Studiet er baseret på data fra fire danske klinikker indsamlet gennem interviews. Pfizer anvender den gennemsnitlige forskel på intravenøs og subkutan administration fundet i studiet. Studiet undersøger ikke de samlede omkostninger ved administrationen, men de meromkostninger der er forbundet med intravenøs administration sammenlignet med subkutan administration. Pfizer antager i analysen, at subkutan og peroral administration er forbundet med de samme omkostninger undtaget en enkeltomkostning, som dækker træning af selvinjektion. Pfizer antager derfor på baggrund af KORAs studie at hver intravenøs administration betyder 943 kr. i meromkostninger sammenlignet med peroral administration. Pfizer antager at træningen af selvinjektion er forbundet med en engangsomkostning på 340 kr., som skal betragtes som en meromkostning for subkutane behandlingsregimer sammenlignet med peroral administration af tofacitinib.

Pfizer har i tillæg til basecase estimatet, som er refereret ovenfor, angivet et lavt og et højt estimat for alle anvendte enhedsomkostninger. Disse estimater bygger ligeledes på KORAs studie og tager udgangspunkt i den medvirkende afdeling med hhv. lavest og højest ressourceforbrug. Disse estimater anvendes i en sensitivitetanalyse, hvis resultater præsenteres senere i afrapporteringen.

Behandling med tofacitinib kan i nogle tilfælde medføre forhøjet LDL. Pfizer medtager derfor omkostninger til co-medicinering med atorvastatin, som en del af administrationsomkostningerne.

TABEL 4: ENHEDSOMKOSTNINGER TIL ESTIMERING AF FORSKELLE I ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER

Omkostningselement	Enhed	Base-case, kr.	Lavt estimat, kr.	Højt estimat, kr.	Kilde
iv. meromkostning sammenlignet med peroral administration	Pr. iv. administration	922,66	641,78	1.237,13	(Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015)
sc. træning af selvinjektion	Pr. patient	340,31	272,25	363,00	(Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015)
Atorvastatin 10 mg OD	Pr. uge	3,57	3,57	3,57	www.medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af administrationsomkostningerne er acceptable. Det bemærkes dog, at de enhedsomkostninger til personaleomkostninger, der anvendes i KORAs rapport, adskiller sig fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger. Ændringen af disse enhedsomkostninger vil dog kun have en marginal betydning for analysens samlede resultater.

Patienttid og transport

Pfizer definerer omkostninger forbundet med patienttid som den tid patienter bruger på intravenøs infusion, den tid patienten monitoreres efter en intravenøs behandling og den tid patienten bruger på transport til og fra behandling.

Infusionstiden for infliximab iv., tocilizumab iv., rituximab iv. og abatacept iv. stammer fra produkternes SmPC. Der er taget udgangspunkt i den tid en behandlingserfaren patient bruger på infusionen. Som for enhedsomkostningerne relaterede til administration af lægemidlet er der udover et basecase estimat angivet et lavt og højt estimat. Disse estimater anvendes i en sensitivitetanalyse, hvis resultater præsenteres senere i afrapporteringen.

TABEL 5: ANTAGELSER OM PATIENTTID PR. INFUSION, TIMER

Behandlingsregime	Basecase	Lavt estimat	Højt estimat	Kilde
Infliximab iv.	2,00	1,00	3,00	Remsima SmPC
Tocilizumab iv.	1,00	1,00	1,00	RoActemra SmPC
Rituximab iv.	1,96	1,96	3,81	Mabthera SmPC
Abatacept iv.	0,50	0,50	0,50	Orencia SmPC

Pfizer antager, at en gennemsnitlig patient, uanset valg af behandling, vil have fire ambulante besøg på hospitalet om året. I sensitivitetanalysen varieres disse mellem 3 og 6 besøg. Pfizer antager ligeledes, at patienterne i gennemsnit bruger 20 minutter i klinikken i alt pr. besøg. I sensitivitetanalysen varieres disse mellem 15 og 45 minutter pr. besøg.

For at undgå dobbelttælling af tid i ambulatoriet til kontrol og infusionstid antager Pfizer, at for behandlinger, der kræver mere end de gennemsnitlige fire ambulante kontrolbesøg om året tælles patienttiden ikke med for disse, da det antages, at kontrollen er inkluderet i infusionstiden for disse besøg. Behandling med rituximab kræver fire årlige infusioner, men Pfizer antager, at kun to af de fire nødvendige kontrolbesøg kan klares i forbindelse med infusionerne, da infusionerne med rituximab gives i en serie af to med to uger imellem infusionerne (behandling dag 1 og 14).

Pfizer antager, at rejsetiden i forbindelse med hvert besøg på hospitalet er på 30 minutter. I sensitivitetanalysen varieres denne mellem 15 minutter og 1 time. Patienter i intravenøs behandling antages at have deres regelmæssige kontrolbesøg i forbindelse med en infusion. Pfizer antager at patienten har en gennemsnitlig samlet transportafstand på 28 km pr. besøg, hvilket er i tråd med Amgros retningslinjer.

TABEL 6: ANTAGELSER OM ANTAL AMBULANTE BESØG PÅ HOSPITALET OG PATIENTTID

Omkostningselement	Enhed	Basecase	Lavt estimat	Højt estimat	Kilde
Antal ambulante besøg	Pr. 52 uger	4,00	3,00	6,00	Antagelse
Patienttid, timer	Pr. besøg	0,33	0,25	0,50	Antagelse
Transporttid, timer	Pr. besøg	0,50	0,25	1,00	Antagelse
Transport, km	Pr. besøg	28,00	28,00	28,00	AMGROS vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger

Pfizer anvender i tråd med Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger 3,53 kr./km til værdisætning af transport og 180 kr./time til værdisætning af patienttid.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at Pfizers antagelser om patienttid er underbygget på en tilfredsstillende måde. Værdisætningen af patienttid og transport er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at patienttid og transport er acceptabelt opgjort og værdisat.

2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgros i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget, og estimater af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret fire populationer:

- P1: Bionaive patienter i kombinationsbehandling
- P2: Skiftepatienter i kombinationsbehandling
- P3: Bionaive patienter i monoterapi
- P4: Skiftepatienter i monoterapi

Den eneste forskel i de økonomiske analyser af hver enkelt population er hvilke komparatorer tofacitinib sammenlignes med. Behandling med tofacitinib af patienter i P1 sammenlignes med infliximab iv., etanercept sc., certolizumab sc., adalimumab sc. og golimumab sc. Behandling med tofacitinib af patienter i P2 sammenlignes med rituximab iv., tocilizumab sc., tocilizumab iv., abatacept sc. og abatacept iv. Behandling med tofacitinib af patienter i P3 sammenlignes med etanercept sc., certolizumab sc. og adalimumab sc. Behandling med tofacitinib af patienter i P4 sammenlignes med tocilizumab sc. og tocilizumab iv.

Resultaterne af analyserne for de enkelte populationer præsenteres enkeltvis i det følgende. Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau. Amgros har aftaler om rabatter på en række af de analyserede lægemidler. Derfor afspejler analysen på AIP-niveau ikke regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidlerne vil prisforskellene, som er illustreret i det følgende, ikke afspejle de faktiske prisforskelle, som ville se markant anderledes ud, såfremt opgørelsen byggede på aftalepriser. Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i kombinationsbehandling (P1)

Resultatet af omkostningsanalysen for bionaive patienter i kombinationsbehandling er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med infliximab er lavest af alle sammenlignede behandlinger.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med infliximab forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 7: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR BIONAIVE PATIENTER I KOMBINATIONSBEHANDLING (P1), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Infliximab, iv.	59.017	6.228	3.705	68.949	-11.879
Etanercept, sc.	91.149	340	995	92.485	11.656
Certolizumab, sc.	105.923	340	995	107.258	26.430
Adalimumab, sc.	105.942	340	995	107.278	26.449
Golimumab, sc.	109.537	340	995	110.873	30.045

Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2)

Resultatet af omkostningsanalysen for skiftepatienter i kombinationsbehandling er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med rituximab er lavest af alle sammenlignede behandlinger. Omkostningerne forbundet med behandling med hhv. tofacitinib og rituximab iv. er dog meget tæt på hinanden.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med rituximab forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne. Lægemiddelomkostninger i forbindelse med behandling med tofacitinib er de næstlaveste af alternativerne.

TABEL 8: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR SKIFTEPATIENTER I KOMBINATIONS-BEHANDLING (P2), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Rituximab, iv.	74.404	3.691	2.285	80.380	-449
Tocilizumab, sc.	94.891	340	995	96.226	15.398
Abatacept, sc.	103.764	340	995	105.099	24.271
Abatacept, iv.	110.299	12.917	3.904	127.120	46.291
Tocilizumab, iv.	125.870	11.995	4.795	142.659	61.831

Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i monoterapi (P3)

Resultatet af omkostningsanalysen for bionaive patienter i monoterapi er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib er lavest af alle sammenlignede behandlinger. Behandling med etanercept, er den behandling med de næstlaveste samlede omkostninger.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med tofacitinib forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 9: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR BIONAIVE PATIENTER I MONOTE-RAPI (P3), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Etanercept, sc.	91.149	340	995	92.485	11.656
Certolizumab, sc.	105.923	340	995	107.258	26.430
Adalimumab, sc.	105.942	340	995	107.278	26.449

Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i monoterapi (P4)

Resultatet af omkostningsanalysen for skiftepatienter i monoterapi er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib er lavest af alle sammenlignede behandlinger.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med tofacitinib forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 10: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR SKIFTEPATIENTER I MONOTERAPI (P4), KR.

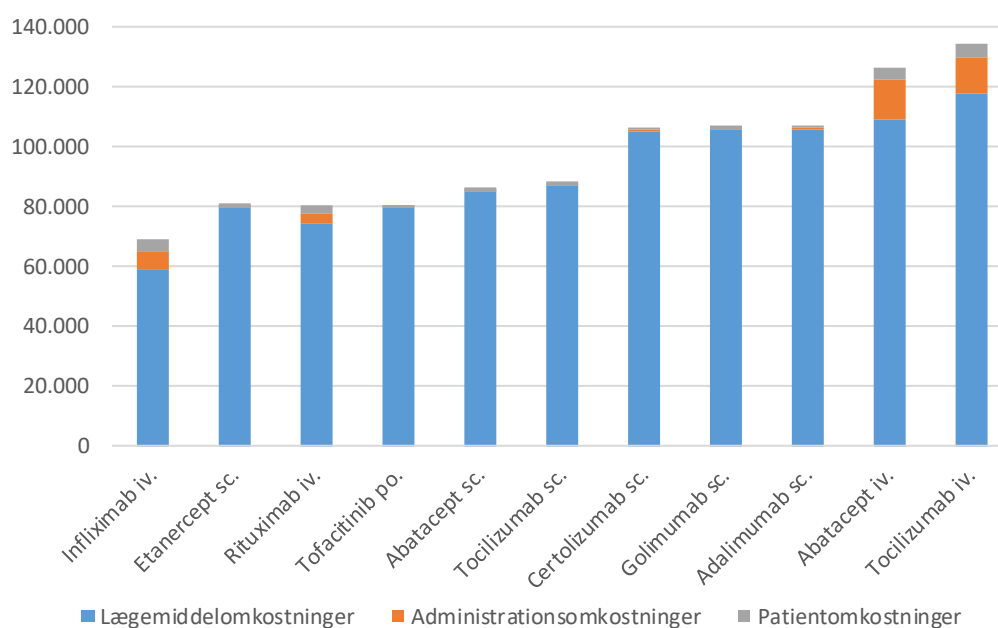
Behandling	Lægemiddel-omkostninger, AIP	Administrations-omkostninger	Patient-omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Tocilizumab, sc.	94.891	340	995	96.226	15.398
Tocilizumab, iv.	125.870	11.995	4.795	142.659	61.831

Sammenfatning

Lægges AIP til grund for lægemiddelomkostninger, er tofacitinib forbundet med de laveste samlede behandlingsomkostninger i P3 og P4. Af behandlingsalternativerne for P1 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med infliximab lavest. Af behandlingsalternativerne for P2 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med tofacitinib stort set på niveau med behandling med rituximab iv., som her er billigste alternativ.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER PR. ÅR, KR.



Sensitivitetsanalyser

Pfizer har som tidligere nævnt udarbejdet en sensitivitetsanalyse, der påviser hvordan lave og høje estimater for administrationsomkostninger og patientomkostninger i form af tid til behandling og transport påvirker analysens resultater.

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af bionave patienter i kombinationsbehandling (P1). I både basecaseanalysen og analysen med hhv. et højt og lavt estimat for administrations- og patientomkostningerne viser resultaterne, at behandling med infliximab er forbundet med en de laveste omkostninger.

TABEL 11: SENSITIVITETSANALYSE (P1), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Infliximab, iv.	68.949	-11.879	65.534	-14.865	72.894	-9.152
Etanercept, sc.	92.485	11.656	91.988	11.588	93.725	11.679
Certolizumab, sc.	107.258	26.430	106.761	26.362	108.499	26.453
Adalimumab, sc.	107.278	26.449	106.781	26.381	108.518	26.472
Golimumab, sc.	110.873	30.045	110.376	29.977	112.113	30.067

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2). I basecase-analysen er tofacitinib forbundet med en smule højere samlede omkostninger end rituximab. Anvendes et højt estimat for administrations- og patientomkostningerne viser resultaterne at behandling med tofacitinib er forbundet med en anelse lavere omkostninger.

TABEL 12: SENSITIVITETSANALYSE (P2), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Rituximab, iv.	80.380	-449	79.001	-1.398	84.130	2.084
Tocilizumab, sc.	96.226	15.398	95.729	15.330	97.467	15.421
Abatacept, sc.	105.099	24.271	104.603	24.203	106.340	24.294
Abatacept, iv.	127.120	46.291	122.557	42.158	132.782	50.736
Tocilizumab, iv.	142.659	61.831	138.423	58.023	147.917	65.871

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af bionave patienter i monoterapi (P3).

Sensitivitetsanalyserne viser at tofacitinib er billigste alternativ uanset, hvilket estimat for administration- og patientomkostninger, der vælges.

TABEL 13: SENSITIVITETSANALYSE (P3), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Etanercept, sc.	92.485	11.656	91.988	11.588	93.725	11.679
Certolizumab, sc.	107.258	26.430	106.761	26.362	108.499	26.453
Adalimumab, sc.	107.278	26.449	106.781	26.381	108.518	26.472

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af skiftepatienter i monoterapi (P4). Sensitivitetsanalyserne viser at tofacitinib er billigste alternativ uanset, hvilket estimat for administration- og patientomkostninger, der vælges.

TABEL 14: SENSITIVITETSANALYSE (P4), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Tocilizumab, sc.	96.226	15.398	95.729	15.330	97.467	15.421
Tocilizumab, iv.	142.659	61.831	138.423	58.023	147.917	65.871

Sensitivitetsanalyserne illustrerer helt overordnet, at administrations- og patientomkostninger påvirker de samlede resultater i mindre grad. Da den samlede behandlingspris på tværs af alle alternativer, i meget høj grad udgøres af lægemiddelpriisen, er analysens resultater ubetinget mest følsom overfor prisniveauet på lægemidlerne.

Infliximab, abatacept og tocilizumab doseres vægtafhængigt. Pfizer har medsendt en sensitivitetsanalyse, der tydeliggør konsekvenserne af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger. Da analysens resultater i høj grad er afhængig af lægemiddelomkostningerne, vil patientens vægt have betydning for de samlede behandlingsomkostninger for behandling med infliximab, abatacept og tocilizumab. Da den gennemsnitlige patientvægt Pfizer anvender i analysen, stammer fra RADS behandlingsvejledningen, mener Amgros dog ikke, der er grund til eksplicit at illustrere resultaterne ved forskellig vægt.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i populationsdata fra DANBIO fra 2015. Som tidligere refereret anslås antallet af bionaive patienter (patienter der ikke før har været i biologisk behandling for RA) til at være 500 om året. Desuden anslås det, at ca. 20 % af patienterne i biologisk behandling hvert år vil skifte til en anden biologisk behandling svarende til 973 patienter på tidspunktet for opgørelsen 2015.

Pfizer estimerer på baggrund af DANBIO sponsorrapport fra 3. kvartal 2016 at de 500 bionaive patienter og 973 skiftepatienter fordeler sig som illustreret i tabellen nedenfor. Fordelingen af de i alt 1.473 patienter på de forskellige behandlingsregimer, kan betragtes som fordeling af patienterne såfremt tofacitinib ikke anbefales som standardbehandling.

TABEL 15: ESTIMERING AF NUVÆRENDE PATIENTPOPULATION

Behandling	Bionaive patienter	Skiftepatienter	Total
Total	500	973	1.473
Tofacitinib, po.			
Infliximab, iv.	29%	5%	193
Etanercept, sc.	40%	79%	971
Adalimumab, sc.	1%	1%	13
Certolizumab, sc.	6%	3%	53
Golimumab, sc.		1%	8
Abatacept, sc.	4%	3%	51
Tocilizumab, sc.	13%	5%	120
Tocilizumab, iv.			0
Rituximab, iv.	6%	4%	64
Abatacept iv.			0
Total	100%	100%	1.473

Ovenstående fordeling af patienter anvendes altså i budgetkonsekvensanalysen i det tilfælde tofacitinib ikke anbefales som standardbehandling.

Pfizer har indsendt en budgetkonsekvensanalyse med to mulige scenarier i tilfælde af at tofacitinib anbefales som standardbehandling.

I begge scenarier antager Pfizer, at eftersom den eksisterende rekommandation fra RADS fastsætter, at infliximab og etanercept skal anvendes som førstevalg, vil tofacitinib kun blive brugt til patienter, som i øjeblikket tilbydes et af de andre behandlingsregimer.

Første scenarie om optag af tofacitinib i budgetkonsekvensanalysen kaldes *SC optag*. I dette scenarie antages det, at alle patienter (både bionaive og skifte), som ikke behandles med infliximab eller etanercept og som i øjeblikket tilbydes et subkutant behandlingsregime, med anbefaling af tofacitinib af Medicinrådet i stedet vil blive behandlet med tofacitinib.

Andet scenarie om optag af tofacitinib i budgetkonsekvensanalysen kaldes *Alle optag*. I dette scenarie antages det, at alle patienter (både bionaive og skifte), som ikke behandles med infliximab eller etanercept, med anbefaling af tofacitinib af Medicinrådet i stedet vil blive behandlet med tofacitinib.

Det antages, at alle patienter behandles i den fulde tidshorisont, hvilket vil sige 12 måneder. Til beregning af budgetkonsekvenserne anvendes de samme enhedsomkostninger, herunder AIP som mål for lægemiddelprisen, og antagelser, som i omkostningsanalysen af den gennemsnitlige behandlingsomkostning pr. patient.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen præsenteret. Antallet af patienter i forskellige behandlingsregimer i de tre scenarier 1) tofacitinib anbefales ikke, 2) tofacitinib anbefales og scenariet *SC optag* og 3) tofacitinib anbefales og scenariet *Alle optag*, er præsenteret i venstre del af tabellen. I højre del af tabellen er de samlede behandlingsomkostninger ved hvert af de tre scenarier illustreret.

TABEL 16: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF TOFACITINIB TIL STANDARDBEHANDLING

Behandling	Antal patienter			Samlede omkostninger, kr.		
	Tofacitinib anbefales ikke	Tofacitinib anbefales <i>SC optag</i>	Tofacitinib anbefales <i>Alle optag</i>	Tofacitinib anbefales ikke	Tofacitinib anbefales <i>SC optag</i>	Tofacitinib anbefales <i>Alle optag</i>
Total	1.473	1.473	1.473			
Tofacitinib, po.	0	245	308	0	19.474.722	24.571.112
Infliximab, iv.	193	193	193	11.407.922	11.407.922	11.407.922
Etanercept, sc.	971	971	971	88.524.069	88.524.069	88.524.069
Adalimumab, sc.	13	0	0	1.395.814	0	0
Certolizumab, sc.	53	0	0	5.576.931	0	0
Golimumab, sc.	8	0	0	827.805	0	0
Abatacept, sc.	51	0	0	5.272.416	0	0
Tocilizumab, sc.	120	0	0	11.416.929	0	0
Tocilizumab, iv.	0	0	0	0	0	0
Rituximab, iv.	64	64	0	4.760.861	4.760.861	0
Abatacept iv.	0	0	0	0	0	0
Total	1.473	1.473	1.473	129.182.748	124.167.575	124.503.103
Årlig budgetkonsekvens					-5.015.173	-4.679.644

Tofacitinib er forbundet med lignende eller lavere omkostninger for alle behandlingsmuligheder, som i øjeblikket tilbydes i senere behandlingslinjer. Resultatet af budgetkonsekvensanalysen betyder derfor, at i begge scenarier for optag af tofacitinib, *SC optag* og *Alle optag*, vil anbefaling af tofacitinib være forbundet med en samlet årlig besparelse på ca. 5 mio. kr.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostninger, viser budgetkonsekvensanalysen, at en anbefaling af tofacitinib kan betyde en årlig besparelse på hhv. 5 mio. kr. ved scenariet *SC optag* og 4,7 mio. kr. ved scenariet *Alle optag*.

Amgros' vurdering af budgetkonsekvensanalysen

Pfizer har taget udgangspunkt i populationsstørrelserne fra DANBIO, der er refereret i behandlingsvejledningen fra RADS. Fordelingen af patienter på nuværende behandlingsregimer bygger ligeledes på tal fra DANBIO, som må betragtes som værende en valid kilde. Amgros vurderer på denne baggrund, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel.

Amgros vurderer, ligesom Pfizer, at det er usandsynligt at tofacitinib, ved en anbefaling som standardbehandling, vil tage markedsandele fra de eksisterende førstevalgsbehandlinger infliximab og etanercept. Amgros vurderer, at antagelsen om at alle (*Alle optag*), eller næsten alle (*SC optag*), patienter, der ikke modtager behandling med førstevalgsbehandlingerne vil modtage behandling med tofacitinib, virker en anelse optimistisk. Dog illustrerer scenarierne den sandsynlige maksimale betydning for budgetterne, som en anbefaling af tofacitinib vil have, indtil en revision af behandlingsvejledningen og evt. ændrede rekommandationer. Amgros vurderer derfor at de udarbejdede budgetkonsekvenser afdækker de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib tilstrækkeligt. Amgros vurderer ligeledes at de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib vil være begrænsede, da det er sandsynligt, at tofacitinib ikke vil kannibalisere mindre omkostningstunge alternativets markedsandele.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Nuværende og fremtidige rabatter på tofacitinib og komparatorerne, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med en relativt lav grad af usikkerhed, da de samlede behandlingsomkostninger i altovervejende grad udgøres af lægemiddelomkostningerne. Da lægemiddelomkostningerne, udover rabatter, knytter sig til behandlingens længde, som er defineret i Medicinrådets protokol til ét år, vurderer Amgros altså, at der er tale om relativt sikre estimater.

Analysen af meromkostninger sker over et 12 måneders tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Pfizer har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med komparatorerne. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib som standardbehandling på en tilfredsstillende måde.

REFERENCER

- Jakobsen, M., Rasmussen, S. R., & Kjellberg, J. (2015). *Forskelle i omkostninger ved administrering af biologiske lægemidler - et casestudie inden for gastroenterologien*. København: KORA.
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til behandling af reumatoid artrit*.
- Pfizer. (2017). *XELJANZ total cost and budget impact analysis - Application for the Medicine Council June 2017*.
- RADS. (2017). *Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targetterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA)*.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til Reumatoid Artrit

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase inhibitor
Administration/dosis	5 mg tabletter
EMA Indikation	"XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate."
Vurderet population ved Medicinrådet	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. 2) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. 3) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. 4) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
Godkendelsesdato	05.05.2017
Offentliggørelsesdato	05.05.2017
Dokumentnummer	414
Versionsnummer	1.1

Indhold

1	Baggrund.....	4
1.1	Nuværende behandling.....	4
1.2	Tofacitinib.....	4
2	Formål.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionaive patienter med moderat til svær RA?	5
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?.....	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionaive patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	6
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	7
3.5	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	12

Forkortelser

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

1 Baggrund

Reumatoid artrit (RA) er en kronisk sygdom [1], som er karakteriseret ved inflammatorisk respons i led, og som kan føre til ødelæggelse af disse. Sygdommen medfører invaliditet, og en betydelig del af patienterne bliver uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen give systemiske manifestationer, og er forbundet med øget mortalitet, især pga. aterosklerose. RA er en multifaktoriel sygdom, og der er en (beskeden) 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 er størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling [4].

1.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling og glukokortikoider, enten systemisk eller som injektion i afficerede led) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge leddestruktion. Behandling med DMARDs er en specialisopgave (reumatologer).

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kan dette præparat kombineres med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) typisk salazopyrin og hydroxychlorocin (triple behandling) eller biologisk behandling/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 9 bDMARDs [5].

For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Således var ifølge et nyligt DANBIO baseret studie [6] 19 % af RA patienter i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på biomonoterapi og 30 % var i monoterapi efter tidligere at have været i kombinationsterapi med MTX.

Det skønnes, at mindst 20% af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [1], hvilket formentlig skyldes enten mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger.

1.2 Tofacitinib

Tofacitinib er et tsDMARD, der administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt. Indikationen for tofacitinib er svarende til indikationer for bDMARDs.

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib som behandling til patienter med RA.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål er en specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Effektmålene kan falde indenfor følgende kategorier: dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke-alvorlige bivirkninger.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionave patienter med moderat til svær RA?

Population

Patienter i csDMARD behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet.

Intervention

Tofacitinib, tablet 5 mg to gange dagligt i kombination med csDMARD. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorizont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS-behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis er den anbefalede biologiske behandling til denne population en TNF-alfahæmmer, hvorfor følgende lægemidler vælges som komparatorer:

Infliximab: 3 mg/kg legemsvægt i.v., uge 0 og 2. 4,5 mg/kg, uge 6. 6 mg/kg, uge 12. Herefter 6 mg/kg hver 8. uge.

Etanercept: 50 mg pr. uge, s.c.

Golimumab: 50 mg pr. måned, s.c.

Certolizumab: 400 mg, uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge, s.c.

Adalumimab: 40 mg hver 2. uge, s.c.

Effektmål

Se tabel 1

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?

Population

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

Intervention

Tofacitinib tablet 5 mg to gange dagligt i kombination med csDMARD. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis anbefales bDMARDs med anden virkningsmekanisme end TNF-alfahæmning til patienter, der skal skifte biologisk behandling. Konkret er komparatorerne:

Rituximab i.v., 1000 mg x 2, gentages hver 6. måned

Abatacept s.c. 125 mg en gang ugentligt eller i.v regime med infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge (vægtafhængig dosering med maksimalt 1000 mg).

Tocilizumab s.c. 162 mg en gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge

Effektmål

Se tabel 1

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Population

Patienter med RA med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Tofacitinib, tablet 5 mg to gange dagligt. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS-behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis er den anbefalede biologiske behandling til denne population en TNF-alfahæmmer, som er godkendt til monoterapi, hvorfor komparatorerne er følgende:

Etanercept: 50 mg pr. uge, s.c.

Certolizumab: 400 mg, uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge, s.c.

Adalumimab: 40 mg hver 2. uge, s.c.

Effekt mål

Se tabel 1

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Population

Patienter med RA med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods TNF-alfahæmmer behandling, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed.

Intervention

Tofacitinib tablet 5 mg to gange dagligt. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis anbefales bDMARD med anden virkningsmekanisme end TNF-alfahæmning, som er godkendt til monoterapi. Konkret er komparator:

Tocilizumab s.c. 162 mg en gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge

Effekt mål

Se tabel 1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Der ønskes længst mulig opfølgningstid fra de inkluderede studier. For samtlige effektmål opgøres den mindste klinisk relevante forskel som forskellen i andelen af patienter mellem de to patientgrupper (tofacitinib vs. komparator), der oplever respons. For de kontinuerlige effektmål defineres respons under valg af effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	kritisk*	Dødelighed	-
ACR50	kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 procentpoint.
Withdrawals due to AE	kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 procentpoint
Alvorlige infektioner	vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 procentpoint.
TSS	vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	10 procentpoint
HAQ-DI	vigtigt	Helbredsrelateret livskvalitet	15 procentpoint.
Antal hævede led (28/44)	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Fatigue	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Kolesteroltal	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Cancer	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Gastrointestinale bivirkninger	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
DAS28	mindre vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	-
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid			

Tabel 1: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

3.5 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertilhørende vigtighed er truffet med baggrund i den gældende RADS behandlingsvejledning vedr. RA [5]. Fagudvalget lægger vægt på, at der findes mange gode behandlingsmuligheder til patienter med RA, som tilbyder en væsentlig klinisk effekt og en acceptabel sikkerhedsprofil. For at tilbyde klinisk merværdi i forhold til nuværende behandling skal et nyt lægemiddel derfor tilbyde en særlig høj klinisk effekt og en forbedret sikkerhed, hvorfor fagudvalget er ambitiøse i

fastsætning af mindste klinisk relevante forskelle. I vægtningen af effektmål og vurdering af lægemidlerne ønsker fagudvalget at arbejde ud fra et forsigtighedshensyn, så enhver tvivl kommer patienterne til gode.

Kritiske effektmål

Mortalitet: Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om et nyt lægemiddel forlænger patienternes overlevelse. Mortalitet bør derfor altid indgå som et kritisk effektmål i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [8]. Eftersom RA i sig selv ikke er forbundet med akut død såfremt behandling ikke institueres, er mortalitet ikke et relevant effektmål i det givne tidsinterval.

ACR50: Det primære mål for effekt er ACR50. Denne 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, erythrocyt sedimentations rate (ESR) eller C-Reaktivt Protein (CRP). Klinikerne vurderer, at en 50% forbedring er et patientrelevant effektmål. ACR50 er også det kritiske effektmål i den eksisterende RADS behandlingsvejledning [5].

En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (tofacitinib vs. komparator) på 15 procentpoint.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*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 alvorlige bivirkninger, og benyttes derfor også her [5]. Den mindste kliniske forskel defineres som en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne, hvilket rummer den nuværende ligestilling mellem bDMARDs i den eksisterende RADS vejledning [1].

Vigtige effektmål

Total Sharp Score (TSS) er et hyppigt anvendt radiologisk effektmål i kliniske RA studier: Effektmålet kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [9]. TSS indgår også som effektmål i RADS behandlingsvejledningen [5].

Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression [10]. 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 [11], og en ændring på 10 % ville 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 [1], 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, som altid bør indgå i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [8]. Det er et domænespecifikt

instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [12]. 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 [13].

Mindre vigtige effektmål

Antal hævede led (28 led eller 44 led): Antal hævede led reflekterer klinisk fokus på behandlingseffekt. Det optræder her som mindre vigtigt, da det indgår som en del af ACR50.

Fatigue optræder ofte som effektmål i de kliniske studier, men vurderes her som mindre vigtigt som selvstændigt effektmål, da et samlet mål for patientens selvrapporterede tilstand indgår i ACR50 og funktionsevnen i HAQ-DI.

Kolesteroltal: Forhøjede kolesteroltal blev påvist i fase III studier og blev anført af EMA som en bekymring og var en af årsagerne til at tofacitinib ikke blev godkendt initialt. Det vægtes som et mindre vigtigt effektmål, som ikke bør indgå i vurderingen af klinisk merværdi af tofacitinib, da det opfattes som et surrogatmål.

Cancer er ligeledes overvejet, da det optræder eksplicit i de kliniske studier samt som en bekymring tidligere anført af EMA. Det vægtes som mindre vigtigt, da det indgår som en del af behandlingsophør pga. bivirkninger (SAEs).

Gastrointestinale bivirkninger rummer både alvorlige (perforationer af mave/tarm) og surrogatmål (leverenzymmer). Dette effektmål betragtes som mindre vigtigt, da førstnævnte indgår i SAE og sidstnævnte er et surrogatmål.

DAS28 er et effektmål, der benyttes hyppigt i kliniske studier og i daglig praksis i Danmark. Det er her vægtet som et mindre vigtigt effektmål, da det ikke bidrager med yderligere klinisk information idet både ACR50, TSS og antal hævede led er inkluderet som kritiske og vigtige effektmål.

ACR20 indgår ofte som det primære endepunkt i kliniske studier på RA. ACR20 er defineret som en 20 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 20% forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale global), lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score, ESR eller CRP. Fagudvalget vurderede ikke, at en 20 % forbedring er et patientrelevant effektmål. Det vægtes derfor som mindre vigtigt.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det nye lægemiddel og komparator.

Søgetermer

Både indekseret (fx MESH) og fritekst søgning skal anvendes. Søgningen skal inkludere lægemidlets generiske navn / aktive substans (Xeljanz / tofacitinib) og indikationen (Rheumatoid Arthritis). Derudover skal der foretages en søgning på komparators generiske navn / aktive substans og indikationen (Rheumatoid Arthritis).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Eksklusionskriterier: Der ekskluderes først på titel og abstract, dernæst eventuelt på fuldtekst artikler. Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier (RCT) ekskluderes, fase I og fase IIA studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes i udgangspunktet og studier som ikke rapporterer mindst et af de valgte effektmål ekskluderes.

5 Databehandling/analyse

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

6 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 28 s.
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, Kjær NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: Impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int.* 2009;29(4):411–5.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter. Februar 2017, ikke-publiceret data.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 7 s.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Lægemiddelrekommandation for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af reumatoid arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 4 s.
8. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. København: Medicinrådet; 2016. 21 p.
9. 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.
10. 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 Apr;46(4):913–20.
11. 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 Dec 1;41(12):2352 LP-2360.
12. 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 Aug 15;53(4):536–42.
13. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements: An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993 Jun 14;153(11):1337–42.

Endelig ansøgning

Grundet omfanget af den endelige ansøgning kan den læses separat på Medicinrådets hjemmeside under "Anbefalinger – nye lægemidler og indikationer"

<http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib til Reumatoid Artrit

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase inhibitor
Administration/dosis	5 mg tabletter
EMA Indikation	"XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate."
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	13.12.2017 (version 1.0) 18.01.2018 13348 1.1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige data grundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

1	Baggrund.....	6
1.1	Nuværende behandling.....	6
1.2	Tofacitinib.....	6
2	Formål.....	7
3	Metode og proces i Medicinrådet.....	7
4	Litteratursøgning.....	8
5	Databehandling og datagrundlag.....	9
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionave patienter med moderat til svær RA?.....	10
5.1.1	A) Gennemgang af studier for direkte sammenligning.....	11
5.1.2	A) Resultater og vurdering af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.....	11
5.1.3	A) Evidensens kvalitet.....	14
5.1.4	A) Konklusion for bionave patienter som også behandles med MTX.....	14
5.1.5	B) Gennemgang af studier inkluderet i netværksmetaanalysen.....	14
5.1.6	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med infliximab.....	18
5.1.7	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept.....	20
5.1.8	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med golimumab.....	22
5.1.9	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab.....	25
5.1.10	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.....	27
5.1.11	B) Samlet vurdering af evidensens kvalitet.....	29
5.1.12	B) Konklusion for bionave patienter, som også behandles med MTX.....	29
5.1.13	Samlet konklusion.....	29
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?.....	29
5.2.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab, abatacept og tocilizumab i kombination med csDMARD.....	29
5.2.2	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med abatacept.....	32
5.2.3	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med tocilizumab.....	34

5.2.4	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab.	37
5.2.5	Evidensens kvalitet	39
5.2.6	Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling	39
5.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionaive patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	39
5.3.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept, certolizumab og adalimumab, som monoterapi	39
5.3.2	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept... ..	41
5.3.3	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab	43
5.3.4	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab	44
5.3.5	Evidensens kvalitet	47
5.3.6	Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i monoterapi til bionaive patienter.....	47
5.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	48
6	Andre overvejelser	48
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	49
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	49
9	Referencer	50
10	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	53
11	Bilag 2 Opdateret litteratursøgning.....	54
12	Bilag 3: GRADE evidensprofiler.....	55
12.1	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib, klinisk spørgsmål 1.....	55

1 Baggrund

Reumatoid artrit (RA) er en kronisk sygdom [1], som er karakteriseret ved inflammatorisk respons i led, og som kan føre til ødelæggelse af disse. Sygdommen medfører invaliditet, og en betydelig del af patienterne bliver uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen give systemiske manifestationer, og er forbundet med øget mortalitet, især pga. aterosklerose. RA er en multifaktoriel sygdom, og der er en (beskeden) 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 er størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings-database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling [4].

1.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge leddestruktion. Behandling med DMARDs er en specialistopgave (reumatologer).

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kan dette præparat kombineres med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) typisk salazopyrin og hydroxychloroquin (triple behandling) eller biologisk behandling/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 9 bDMARDs [5]. Sygdomsmodificerende behandling inkluderer også behandling med glukokortikoider, enten systemisk eller injiceret i led.

For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Således var ifølge et nyligt DANBIO baseret studie [6] 19 % af RA patienter i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på biomonoterapi og 30 % var i monoterapi efter tidligere at have været i kombinationsterapi med MTX.

Det skønnes, at mindst 20 % af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [1], hvilket formentlig skyldes enten mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger.

1.2 Tofacitinib

Tofacitinib er et tsDMARD, der administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt. Ved at inhibere enzymer af klassen Janus Kinase har tofacitinib en immunmodulerende effekt. Indikationen for tofacitinib er svarende til indikationer for bDMARDs.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med nuværende standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale tofacitinib som standardbehandling til patienter med reumatoid artrit. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Pfizer og vil, sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode og proces i Medicinrådet

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedrørende gigtsygdomme med Hanne Merete Lindegaard som formand. Protokollen blev offentliggjort 4. april 2017, og i en revideret version 5. maj 2017. I den reviderede version (version 1.1) blev de kliniske spørgsmål tilrettet, og det er denne protokol, som ligger til grund for den endelige ansøgning.

I protokollen lægges op til en vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til følgende populationer:

- 1) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- 2) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- 3) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- 4) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

I figur 1 ses en oversigt over protokollens populationer og komparatorer, hvoraf der samlet er 12. For hvert klinisk spørgsmål er der opstillet 6 kritiske eller vigtige effektmål, hvoraf mortalitet ikke betragtes som relevant i den angivne tidshorizont. Dermed lægger protokollen op til 60 statistiske sammenligninger af tofacitinib og en komparator.

Figur 1: Komparatorer for tofacitinib som defineret i protokollen

	Bionaive patienter	Skifte-patienter
Kombinationsterapi med csDMARD	Klinisk spørgsmål 1 Infliximab Etanercept Golimumab Adalimumab Certolizumab	Klinisk spørgsmål 2 Rituximab Abatacept Tocilizumab
Monoterapi	Klinisk spørgsmål 3 Etanercept Certolizumab Adalimumab	Klinisk spørgsmål 4 Tocilizumab

Der indgik seks kritiske og vigtige effektmål i protokollen, men mortalitet blev ikke betragtet som relevant i det angivne tidsinterval (1 år), hvorfor den ikke indgår i vurderingen. De kritiske effektmål er andel af patienter, som opnår ACR50 respons og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, mens de vigtige er alvorlige infektioner, HAQ-DI score (som indgår som livskvalitetsmål) og TSS.

Den endelige ansøgning fra Pfizer blev modtaget i sekretariatet 12. juli 2017. Ansøgers metoder benyttet til litteratursøgning og databehandling er valideret af Medicinrådets sekretariat. Afsnittene om litteratursøgning og databehandling er dog efterfølgende blevet suppleret af ansøger, da sekretariatet havde enkelte spørgsmål angående litteratursøgning og statistisk metode. Denne proces medførte ikke et clockstop, da der var tale om mindre, opklarende spørgsmål.

Vurderingsrapporten er udarbejdet af et nyt fagudvalg vedrørende gigtsygdomme med Ulrik Tarp som formand og en ændret besætning (fagudvalgets medlemmer kan ses i bilag 1), hvis kommissorium blev godkendt på Medicinrådets møde 12. oktober 2017.

4 Litteratursøgning

I den endelige ansøgning henvises til to publicerede netværksmetaanalyser af henholdsvis behandling af bionaive patienter [7] og patienter med svigt af Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa hæmmere [8] for beskrivelse af litteratursøgningen som ligger til grund for ansøgningen. Ansøgningen blev suppleret med en opdateret litteratursøgning, som er inkluderet som bilag 2.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentligheds-kriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling og datagrundlag

Databehandling i den endelige ansøgning

De statistiske analyser er udført af ansøger¹ og valideret af Medicinrådets sekretariat.

Vedr. databehandlingen for klinisk spørgsmål 1 (bionaive i kombinationsbehandling) og 3 (bionaive i monoterapi) henviser Pfizer til Bergrath et al [7]. Databehandling for klinisk spørgsmål 2 er baseret på en netværksmetaanalyse af Vieira et al [8]. Databehandling for klinisk spørgsmål 4 er baseret på mindre post-hoc analyser

Vurdering af datagrundlag

Kort beskrevet indeholder publikationen af Bergrath et al. to netværksmetaanalyser (en for monoterapi og en for kombinationsterapi, se figur 2 på side 15 for sidstnævnte). Der er anvendt Bayesianske modeller og ikke kommenteret på antagelsen om transitivitet² i publikationens metodeafsnit. Netværkenes konsistens er ikke vurderet, da der indgik multi-arm studier i alle de direkte sammenligninger. Derfor må en vurdering af bias foretages direkte mellem enkelte studier, hvorfor tofacitinib er sammenlignet med hver komparator separat i denne rapport i afsnit 5.1B.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er datagrundlaget suppleret med en direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab [9], som blev publiceret efter netværksmetaanalysens litteratursøgning var afsluttet. Medicinrådets sekretariat har derfor valgt at besvare klinisk spørgsmål 1 ud fra både denne direkte sammenligning (som 5.1A) og netværksmetaanalysen.

De to sammenligninger er behandlet separat i vurderingen, men der gives en samlet konklusion.

Klinisk spørgsmål 3 besvares alene ud fra netværksmetaanalysen. Det særlige forhold gør sig gældende, at der kun er data på de kritiske effektmål (ACR50 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser) og ikke på nogen af de vigtige effektmål, som var opstillet i protokollen.

¹ Pfizer fraskriver sig ansvaret for databehandlingen: "The analysis is a result of Pfizer's discretionary review hence Pfizer assumes no responsibility or liability for any errors or omissions in the content of this analysis".

² En grundlæggende antagelse for netværksmetaanalyser

Netværket til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 (se figur 3) var uden direkte sammenligninger mellem aktive behandlinger. Derfor er indirekte sammenligninger mellem tofacitinib og komparatorer rapporteret, og der indgår ikke netværksestimater i sammenligningen. Da der var forskellig opfølgningstid på **nogle af studierne** af tofacitinib og komparator og en fremskrivning af **effekter er benyttet i den artikel, der henvises til**, betragtes sammenligningerne **overordnet** som narrative fremfor kvantitative, og talværdier er udelukkende rapporteret til orientering.

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 4 betragtes som narrativt.

I protokollen indgår mortalitet som et kritisk effektmål, men med den modifikation, at det ikke er relevant i det givne tidsinterval. Vurdering af den kliniske merværdi samt evidensens kvalitet er foretaget på basis af de øvrige kritiske effektmål.

På enkelte områder har Medicinrådets sekretariat suppleret ansøgningen, hvilket er markeret i rapporten for hvert enkelt tilfælde.

- 1) For den direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab i klinisk spørgsmål 1 har sekretariatet udregnet relativ risiko med konfidensinterval ud fra data opgivet i den publikation, der ligger til grund for ansøgningen [9]. Udregningerne er foretaget i programmet RevMan.
- 2) Medicinrådets sekretariat forsøgte at udregne den absolutte forskel mellem tofacitinib og adalimumab på et effektmål (behandlingsophør grundet uønskede hændelser) i klinisk spørgsmål 3, hvor netværksmetaanalysen antydede stor klinisk merværdi. Der blev dog ikke fundet datagrundlag for en sådan sammenligning.

5.1 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionave patienter med moderat til svær RA?](#)

Dette kliniske spørgsmål er besvaret ud fra to forskellige tilgange, baseret på den endelige ansøgning. I den første tilgang er tofacitinib sammenlignet direkte med én af de i protokollen angivne komparatorer, adalimumab [9]. Derefter er benyttet data fra en netværksmetaanalyse, hvor tofacitinib er sammenlignet med samtlige listede komparatorer. Spørgsmålet er besvaret sådan, fordi det direkte sammenlignende studie ikke var publiceret på tidspunktet for sidste litteratursøgning til netværksmetaanalysen, og derfor ikke er inkluderet i litteratursøgningen og de efterfølgende statistiske analyser.

- A) Direkte sammenligning: Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- B) Netværksmetaanalyse: Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Fagudvalget vælger at tillægge den direkte sammenligning størst betydning.

5.1.1 A) Gennemgang af studier for direkte sammenligning

Der indgik kun et studie (ORAL STRATEGY) i den direkte sammenligning, selvom tofacitinib er sammenlignet med adalimumab i endnu et studie, nemlig ORAL-STANDARD (NCT00853385), som indgår i netværksmetaanalysen. Her var adalimumab en aktiv komparator, men studiet havde ikke statistisk styrke til at vise non-inferiority. Ansøger har ikke udført metaanalyser af ORAL STANDARD og ORAL STRATEGY, hvilket Medicinrådets sekretariat accepterede ved modtagelse af den opdaterede ansøgning.

ORAL STRATEGY (NCT02197055): Studiet publiceret i 2017 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, hvor tofacitinib monoterapi, tofacitinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX blev sammenlignet [9].

I studiet indgik de kritiske effektmål ACR50 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, samt de vigtige effektmål alvorlige infektioner og HAQ-DI. TSS er ikke undersøgt. Studiet inkluderede 1152 patienter, hvoraf 378 blev randomiseret til at modtage tofacitinib + MTX og 388 randomiseret til at modtage adalimumab + MTX. Opfølgningstiden var et år, men det primære endepunkt var ACR50 efter 6 måneder. Statistiske analyser er udført på alle patienter, som blev randomiseret og modtog mindst en dosis ("full analysis set").

Patienter blev inkluderet, hvis de var ældre end 18 år, levede op til diagnostiske krav for RA og havde aktiv sygdom trods behandling med MTX. Ikke alle patienter var bionave, således havde ca. 10 % af patienterne tidligere modtaget behandling med bDMARD (herunder halvdelen med en TNF alfa-hæmmer). Omkring 30 % af patienterne havde tidligere modtaget behandling med anden csDMARD end MTX.

	ORAL STRATEGY (NCT02187055)
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2014-2015
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	5,4 (tofacitinib + MTX) 6,0 (adalimumab + MTX)
Alder (gennemsnit ±SD)	49,7 ± 12,2 (tofacitinib + MTX) 50,7 ± 13,4 (adalimumab + MTX)
% Kvinder	83 %
Hævede led (gennemsnit ±SD)	11,8 ± 5,7 (tofacitinib + MTX) 11,0 ± 5,4 (adalimumab + MTX)
DAS28-ESR (mean±SD)	6,6 ± 0,9 (tofacitinib + MTX) 6,5 ± 1,0 (adalimumab + MTX)

Tabel for studiekarakteristika i ORAL STRATEGY

5.1.2 A) Resultater og vurdering af tofacitinib sammenlignet med adalimumab

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Resultat af direkte sammenligning efter 6 måneder
Absolut forskel	15 procentpoint		2 procentpoint 98,34 konfidensinterval -6; 11 (test for non-inferiority) Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,05 (0,90 ; 1,23) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Studiet er analyseret med *non-inferiority* statistik, og ud fra den statistiske sammenligning kunne *non-inferiority* siges at være opnået, hvis den nedre konfidensgrænse var større end -13, hvilket var tilfældet. Den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor har tofacitinib i kombination med MTX **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab + MTX vedr. ACR50.

Efter 12 måneder havde 48 % af patienterne behandlet med tofacitinib + MTX opnået ACR50 mod 46 % af patienterne behandlet med adalimumab + MTX. Derved er den absolutte forskel den samme som efter 6 måneder, og der er stadig ingen klinisk merværdi af tofacitinib + MTX sammenlignet med adalimumab + MTX på dette effektmål.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Resultat af direkte sammenligning efter 12 måneder
Absolut forskel	5 procentpoint		3 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,72 (0,45 ; 1,17) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, har tofacitinib ingen klinisk merværdi bedømt på absolutte værdier. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**.

Alvorlige infektioner (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 12 måneder
Absolut forskel	5 procentpoint	1 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 1,71 (0,63 ; 4,70) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**.

HAQ-DI (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 6 måneder
Absolut forskel	15 procentpoint	3 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhånds-definerede mindste klinisk relevante forskel, vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**. Da HAQ-DI indgår som mål for livskvalitet, udregnes relative forskelle ikke.

TSS (vigtig)

Da der ikke er rapporteret data, tildeles tofacitinib **ikke dokumenterbar merværdi** på dette effektmål.

5.1.3 A) Evidensens kvalitet

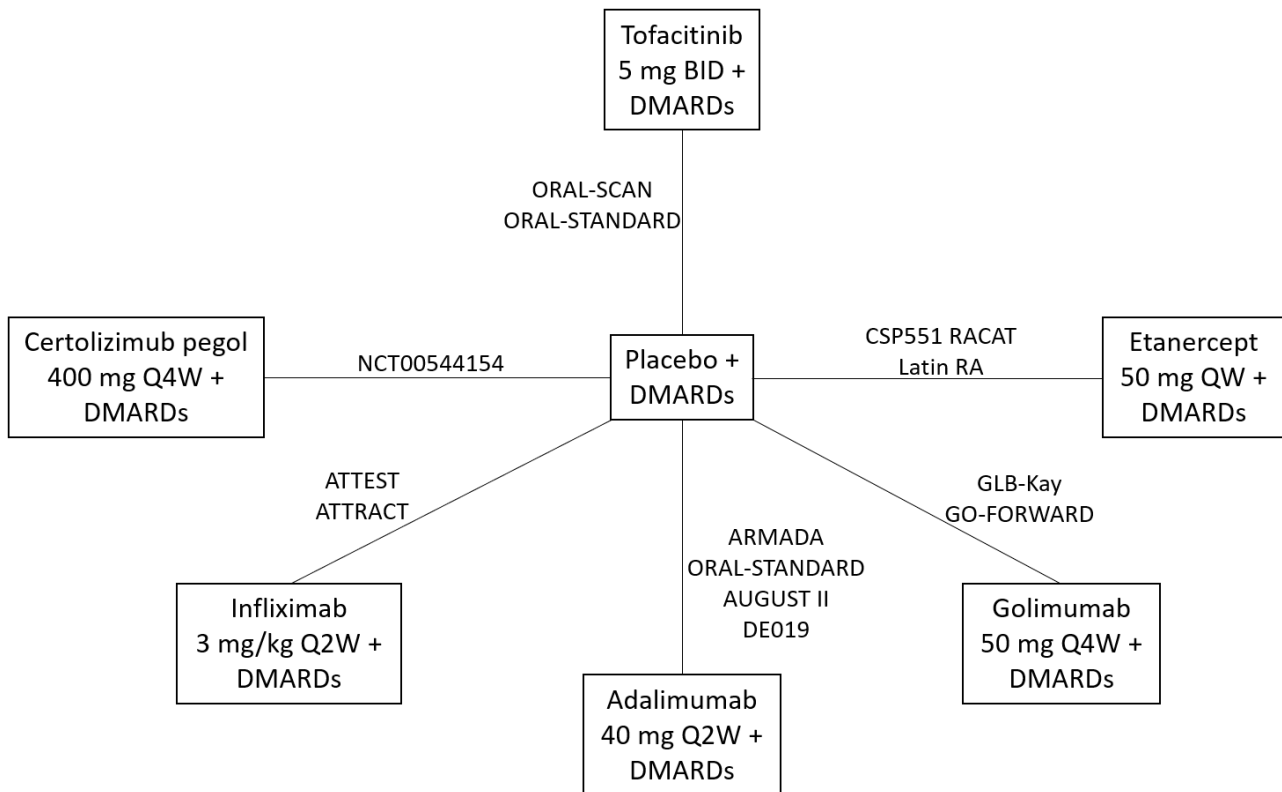
Evidensens kvalitet, for sammenligningen mellem tofacitinib og adalimumab til bionave patienter med RA, er samlet set vurderet som værende **moderat**. Ifølge GRADE-metoden er den samlede evidenskvalitet styret af den laveste evidenskvalitet for et kritisk effektmål. I dette tilfælde er den laveste vurdering for et kritisk effektmål moderat, hvilket ses i vurderingen af evidensen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Evidensens kvalitet er i dette tilfælde nedgraderet for "imprecision" (konfidensintervallets bredde), men ikke for de øvrige domæner. Nærmere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

5.1.4 A) Konklusion for bionave patienter som også behandles med MTX

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

5.1.5 B) Gennemgang af studier inkluderet i netværksmetaanalysen

Der indgår 12 relevante studier i netværksmetaanalysen af Bergrath et al[7]. Disse studier er kort beskrevet nedenfor (se figur 2).



Figur 2. Studier som indgår i vurderingen af tofacitinibs kliniske merværdi for bionæive patienter i kombinationsbehandling. Modifieret fra Bergrath et al. [7]. I analysen indgik også fase II studiet af tofacitinib A391025

Tofacitinib

ORAL-STANDARD (NCT00853385): Resultaterne fra ORAL-STANDARD er publiceret fra 2012 til 2017 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 717 patienter blev randomiseret i forholdet 4:4:4:1:1 til en af fem behandlinger: 5 mg tofacitinib to gange dagligt, 10 mg tofacitinib to gange dagligt, 40 mg subkutan adalimumab hver anden uge, placebo 3 eller 6 måneder efterfulgt af 5 mg tofacitinib to gange dagligt eller placebo 3 eller 6 måneder efterfulgt af 10 mg tofacitinib to gange dagligt. Patienter, der fik placebo, blev skiftet til tofacitinib, hvis de ikke opnåede ACR20 efter 3 eller 6 måneder. Alle patientgrupper modtog samtidig MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling [10].

ORAL-SCAN (NCT00847613): Resultaterne fra ORAL-SCAN er publiceret fra 2013 til 2016 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 800 patienter blev randomiseret i forholdet 4:4:1:1 til: tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo 6 måneder efterfulgt af tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo 6 måneder efterfulgt af tofacitinib 10 mg to gange dagligt. Alle patientgrupper modtog samtidig MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling og havde mindst en opfølgning [11].

Infliximab

ATTRACT (NCT00269867): Resultaterne fra ATTRACT studiet er publiceret i 2000 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 428 patienter blev randomiseret i en 1:1:1:1:1 ratio til infliximab 3 mg/kg hver 8. uge, infliximab 3 mg/kg hver 4. uge, infliximab 10 mg/kg hver 8. uge, infliximab 10 mg/kg hver 4. uge eller placebo, alle i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de randomiserede deltagere [12,13].

ATTEST (NCT00095147): Resultaterne fra ATTEST studiet er publiceret i 2007 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 431 patienter blev randomiseret i en 3:3:2 ratio til abatacept 10 mg/kg (dag 1, 15 og 29 og derefter hver 28. dag), infliximab 3 mg/kg (dag 1, 15, 43 og 85 og derefter hver 56. dag) eller placebo, alle i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [14].

Etanercept

CSP 551 RACAT (NCT00405275): Resultaterne fra CSP 551 RACAT studiet er publiceret i 2013 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret studiedesign med styrke til at detektere non-inferiority. 353 patienter blev randomiseret i en 1:1 ratio til sulfasalazine (1 g dagligt de første 6 uger, derefter 2 g dagligt) og hydroxychloroquin (400 mg dagligt) eller til etanercept (50 mg ugentligt), begge behandlinger i kombination med MTX. Patienter med ingen respons blev blindet skiftet over til den anden studiebehandling. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der fulgte behandlingen, dvs. en modificeret "intention to treat" population [15].

Latin RA (NCT00848354): Resultaterne fra Latin RA er publiceret i 2014 og er baseret på et blindet, randomiseret studiedesign med en 104-ugers ublindat forlængelsesfase. 424 patienter blev oprindeligt randomiseret i en 2:1 ratio til at modtage etanercept 50 mg om ugen eller konventionel DMARD hydroxychloroquin eller sulfasalazine, begge behandlinger i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på patienter, der accepterede at deltage i det forlængede studie [16,17].

Golimumab

GO-FORWARD (NCT00264550): 52-ugers resultaterne fra GO-FORWARD studiet er publiceret i 2010 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 444 patienter blev randomiseret i en 3:3:2:2 ratio til placebo og MTX, golimumab 100 mg og placebo, golimumab 50 mg og MTX eller golimumab 100 mg og MTX. Analyse af primære endepunkter blev i dette forlængelsesstudie foretaget på en "intention to treat" population [18].

GLB-Kay (NCT00207714): Resultaterne fra GLB-Kay studiet er publiceret i 2008 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 172 patienter blev randomiseret 1:1:1:1:1 til 50 mg golimumab hver 4. uge, 50 mg golimumab hver 2. uge, 100 mg hver 4. uge, 100 mg hver 2. uge eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der fulgte behandlingen [19].

Certolizumab

NCT00544154: Resultaterne fra NCT00544154 studiet er publiceret i 2012 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 247 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten 400 mg certolizumab hver fjerde uge + MTX eller placebo + MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling [20].

Adalimumab

ARMADA (NCT03172325): Resultaterne fra ARMADA studiet er publiceret i 2003 og er baseret på et dobbeltblindet, blok-randomiseret kontrolleret studiedesign. 271 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1:1 til placebo, adalimumab 20 mg, 40 mg eller 80 mg. Alle patientgrupper modtog MTX.

Analysepopulationen er ikke beskrevet, men det antages, at analyserne er foretaget på populationen, der modtog mindst en behandling og en opfølgning (mITT), da der anvendes simpel imputation (last observation carried forward) på missing værdier [21].

Studie	Tidspunkt for gennemførelse af studiet	% Kvinder	Alder i år (gennemsnit)	Sygdomsvarighed i år (gennemsnit)	Antal hævede led (gennemsnit)
ARMADA (NCT03172325)	2015-2016	82,3	56	11,1	16,9
ATTEST (NCT00095147)	2005-2009	87,0	49,4	8,4	20,1
ATTRACT (NCT00269867)	1997-2000	80,0	51	11,0	21,0
CSP 551 RACAT (NCT00405275)	2007-2011	43,3	57,8	5,50	11,1
GLB-Kay (NCT00207714)	2003-2005	74,3	52 (median)	5,6 (median)	13,0 (median)
GO-FORWARD (NCT00264550)	2005-2007	82,0	51,2	8,6	12,0 (median)
NCT00544154	2002-2004	72,2	53	9,4	22,8
Latin RA (NCT00848354)	2009-2013	90,1	48,6	9,0	19,3
ORAL-Scan (NCT00847613)	2009-2011	80,2	53,2	8,8	14,0
ORAL-Standard (NCT00853385)	2009-2011	76,8	55,5	6,9	16,9

Tabel for studiekarakteristika

5.1.6 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med infliximab.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle, da datagrundlaget er en netværksmetaanalyse. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er 1,00. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		0,74 (0,08; 7,58)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår alvorlige infektioner.

TSS (vigtigt)

Ansøger har fremsendt følgende narrative beskrivelse

A limited number of studies have investigated impact of the comparators and tofacitinib on inhibition of radiographic progression and as previously discussed by fx Farvelli (Ther Adv Musculoskel Dis, (2012) 4(4) 213–223; Seminars in Arthr Rheum, 43(2014)730–737), meta analyses indirectly comparing different treatments are challenged due to bias and large heterogeneity between studies. Tofacitinib 5 mg twice daily has shown a statistically significant increase in patients that do not progress after 6 month treatment compared to the control arm receiving MTX (Oral scan). The absolute difference from placebo is 11.1% (95% CI: 3.3;19) and this is maintained at month 12. For Certolizumab a reported absolute difference is 17% over control in the RAPID 1 trial and for the infliximab attract trial this is 28-29%. Thus available data suggest that both comparators and tofacitinib 5 mg twice daily significantly increase the rate of "non-progressors". In our meta analysis there is no difference in serious infections in 2nd line combination therapy between tofacitinib and comparators at week 24. Serious infections for tofacitinib 2nd line/3rd line and how it compares to biologics has also been evaluated in a metaanalysis including both randomised controlled trials (66 trials) and long term follow up (22 trials) to encompass also longer term impact on the rate of infections and including a total of 40512 patients (Strand et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:362). The conclusion from this metaanalysis is that risk of serious infections with tofacitinib is comparable to biologics. The incidence rate per 100 patient year for TNF inhibitors were reported to be 4.90 (95 CI 4.4;5.4) and for tofacitinib 3.02 (2.3;4.1) in the randomised trials and 2.5 (2;3) in longer term follow up. Specifically, the IRs for Infliximab was reported to be 6.11, 4.06 for etanercept, 7.59 for certolizumab and 5.31 for golimumab and 5.04 for adalimumab- all with overlapping confidence intervals. In a recent safety analysis, IRs for serious infections with tofacitinib (all doses) remains in the same range over time (up to >54 months) and for tofacitinib 5 mg is reported to be 2.3 (CI 1.8-2.8) (n =2342, PY 3623) (Cohen et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–10).

Det vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til infliximab på TSS er ikke-dokumenterbar.

HAQ-DI (vigtigt)

Ikke rapporteret for infliximab. Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "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". Ansøger har foretaget følgende narrative beskrivelse:

An important outcome for treatment of moderate to severe RA is the impact on functional status measured by HAQ-DI. This can be measured either by the change in HAQ-DI score over time or by the number of patients that achieve a clinical relevant change of 0.22. A comparative analysis of the change from baseline was feasible for tofacitinib and the standard treatments etanercept, golimumab and adalimumab. Again comparable responses are observed with absolute differences from placebo ranging between -0.06 to -0.35 but with large individual confidence intervals. A comparative network metaanalysis for the percentage of patients that obtained a clinical relevant HAQ-DI response was not feasible in our hands. The range of absolute differences from placebo observed in the studies that report on HAQ-DI responders in the analysis varies from 2.6-46 % (tofacitinib range from 8-21 %) and is likely impacted by factors such as study design and patient population variations. However, the head-to-head comparison of tofacitinib with adalimumab (oral strategy) shows an absolute difference between the two arms of 3 % with a confidence interval of 3.7;9.4 suggesting a statistical and clinical comparable result between adalimumab+MTX and tofacitinib+MTX in this study. This is further supported by the findings of the Oral Standard study where the absolute difference from placebo is 14.8 % (CI 2.8;26.9) for tofacitinib+MTX and 17 % (CI 5.5;29.4) for adalimumab+MTX again suggesting comparable impact on % HAQ-DI responders.

På denne baggrund vælger Fagudvalget at tildele tofacitinib **ikke-dokumenterbar merværdi** for denne sammenligning.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede for samtlige effektmål, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.1.7 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00

	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,52 (0,52; 4,47)
--	----------------	-----------------------------	-------------------

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	3,17 (0,63; 15,64)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,92 (0,09; 9,05)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept

hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvordan den relative forskel er udregnet.

TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til etanercept på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.1.8 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med golimumab.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 0,98 (0,29; 3,22)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
--	--

Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,37 (0,54; 3,51)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		1,18 (0,09; 13,38)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvordan den relative forskel er udregnet.

TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til golimumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.1.9 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		1,50 (0,09; 22,31)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvorledes den relative forskel er udregnet.

TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til certolizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ikke rapporteret. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til certolizumab på HAQ-DI er **ikke-dokumenterbar**.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.1.10 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		1,64 (0,36; 8,62)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab, hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvorledes den relative forskel er udregnet.

TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til adalimumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.1.11 B) Samlet vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet at være **meget lav**, da den var meget lav for alle sammenligninger på de kritiske effektmål.

5.1.12 B) Konklusion for bionave patienter, som også behandles med MTX

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Denne vurdering er især baseret på de kritiske effektmål, og fagudvalget gør opmærksom på, at der ikke var et fuldstændigt datagrundlag på alle ønskede effektmål.

5.1.13 Samlet konklusion

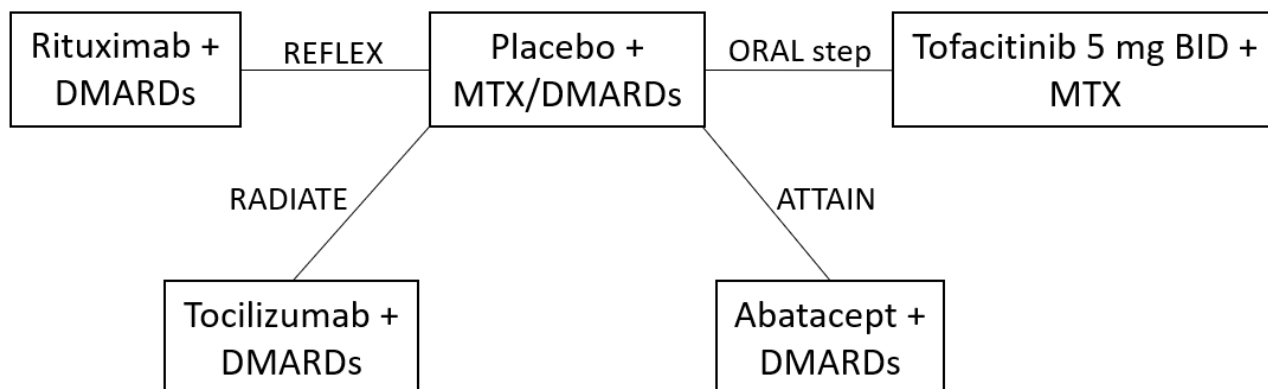
Fagudvalget vælger at lægge størst vægt på den direkte sammenligning med adalimumab, da der her var evidens af den højeste kvalitet (moderat fremfor meget lav) og data på flest effektmål. På baggrund af dette vurderes det, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

5.2.1 *Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab, abatacept og tocilizumab i kombination med csDMARD.*

I sammenligningen af tofacitinib med rituximab, abatacept og tocilizumab indgår fire RCT studier. Disse er beskrevet nedenfor. Figur 3 viser netværket, som danner grundlag for de nedenstående sammenligninger.



Figur 3: Oversigt over netværk og studier som indgår i de statistiske sammenligninger for kliniske spørgsmål 2. Modificeret fra Vieira et al [8]

Karakteristika

ORAL STEP (NCT00960440): Resultaterne fra ORAL STEP studiet er publiceret i 2013, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase 3 studiedesign. 399 patienter blev randomiseret 2:2:1:1 til tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo i 12 uger med efterfølgende skift til 5 mg tofacitinib to gange dagligt i 12 uger eller placebo i 12 uger med efterfølgende skift til 10 mg tofacitinib to gange dagligt ligeledes i 12 uger. Alle grupper fik MTX i kombination med enten tofacitinib eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling og en opfølgning (efter 3 måneder) [22].

ATTAIN (NCT00048581): Resultaterne fra ATTAIN studiet er publiceret i 2005/2006, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase 3 studiedesign. 393 patienter blev randomiseret i en 2:1 ratio til at modtage enten ~10mg/kg abatacept (dag 1 og 15 og herefter hver 28 dag) + DMARDs eller placebo + DMARDs. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling [23,24].

RADIATE (NCT00106522): Resultaterne fra RADIATE studiet er publiceret 2008/2012, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 499 patienter blev randomiseret 1:1:1 til enten 8 mg/kg tocilizumab (i.v. hver fjerde uge) + MTX, 4 mg/kg tocilizumab (i.v. hver fjerde uge) + MTX eller placebo + MTX. I denne kontekst vil kun gruppen, der fik 8 mg/kg tocilizumab, blive sammenlignet med placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling [25,26].

REFLEX (NCT00468546): Resultaterne fra REFLEX studiet er publiceret 2006/2008, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 308 patienter fik rituximab (1000 mg, 2 gange på en måned) + MTX og 209 patienter fik placebo + MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på en modificeret "intention to treat" population bestående af 499 patienter (21 blev ekskluderet) [27,28].

Nedenfor er oplistet de kritiske og vigtige effektmål, som indgår i studierne, samt opfølgningstid for studierne.

	ORAL STEP (NCT00960440)	ATTAIN (NCT00048581)	RADIATE (NCT00106522)	REFLEX (NCT00468546)
Kritiske effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
Vigtige effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige infektioner • HAQ-DI 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige infektioner • HAQ-DI 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige infektioner • TSS (Genant modified) • HAQ-DI 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige infektioner • HAQ-DI
Opfølgningstid	24 uger (12 uger)*	24 uger	24 uger	2 år

* Analyser på primære endepunkter foretaget efter 12 ugers opfølgning.

Populationer

Studierne inkluderer patienter, der har utilstrækkeligt respons (inadequate response, IR) på behandling med TNF alfa-hæmmere. Definitionen af TNFi-IR varierede på tværs af studierne. I ORAL STEP (tofacitinib), RADIATE (tocilizumab) og REFLEX (rituximab) studierne var TNFi-IR defineret som intolerans overfor behandlingen, mens ATTAIN studiet definerede TNFi-IR på baggrund af manglende effekt af behandlingen. Inklusions- og eksklusionskriterier i de fire studier var sammenlignelige.

Populationerne i de fire studier er præsenteret i tabellen nedenfor i form af patientkarakteristika for placebogrupperne. Der er ikke afgørende forskelle mellem placebogruppen og interventionsgruppen i de tre studier

	ORAL STEP (NCT00960440)	ATTAIN (NCT00048581)	RADIATE (NCT00106522)	REFLEX (NCT00468546)
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2009-2011	2002-2009	2005-2007	2003-2005
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	11,3 (0,4-47,0)*	11,4 ± 8,9	11,4 ± 9,2	11,7 ± 7,7
Alder (gennemsnit ±SD)	54,4 ± 11,3	52,7 ± 11,3	53,4 ± 13,3	52,8 ± 12,6
% Kvinder	80,3	79,7	79,0	81,0
Hævede led (gennemsnit ±SD)	17,2 ± 10,7	22,0 ± 10,0	18,9 ± 11,1	22,9 ± 12,7
DAS28-ESR (mean±SD)	6,4 ± 1,1	6,5 ± 0,8	6,8 ± 1,06	6,8 ± 1,0

Tabel for studiekarakteristika.

* Gennemsnit (range).

5.2.2 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med abatacept.

ATTAIN (abatacept) rapporterer ikke resultater efter 12 ugers opfølgning og ORAL-STEP (tofacitinib) rapporterer ikke resultater efter 24 ugers opfølgning. ORAL-STEP data er dog ekstrapoleret fra 12 til 24 uger, så der kan foretages en sammenligning ved 24 uger. Det er dog ikke tydeligt, hvordan der er ekstrapoleret, og sekretariatet og fagudvalget vurderer, at der ikke umiddelbart kan foretages sammenligninger ved 24 uger. Sammenligningerne præsenteres på trods af dette nedenfor, men må betragtes som narrative. Derfor er de statistiske sammenligninger kun medtaget til orientering.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	15 procentpoint	13 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,97 (0,57;1,64)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en forskel på 13 procentpoint mellem patienter i tofacitinib behandling og abatacept, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Dertil kommer, at resultaterne vedrørende tofacitinib er ekstrapoleret fra 12 ugers data, og ikke er direkte sammenlignelige med 24 ugers resultaterne for abatacept, hvorfor dette må betragtes som en narrativ og ikke en kvantitativ sammenligning. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til abatacept, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser+ (kritisk)

ATTAIN (abatacept) rapporterer resultater vedrørende uønskede hændelser efter 24 ugers opfølgning, mens ORAL-STEP (tofacitinib) rapporterer resultater efter 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	-1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der er 1 procentpoint færre patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser i tofacitinibbehandling sammenlignet med abatacept. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til abatacept hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

ATTAIN (abatacept) rapporterer resultater vedrørende uønskede hændelser efter 24 ugers opfølgning, mens ORAL-STEP (tofacitinib) kun har data efter 12 ugers opfølgning. Resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige. Derudover forekommer der ingen alvorlige infektioner i ORAL-STEP studiet, og det er ikke meningsfyldt at udregne relative forskelle.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	0 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses ingen absolut forskel mellem de to behandlinger i forhold til udvikling af alvorlige infektioner, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at

tofacitinib har **ikke-dokumenterbar merværdi** i forhold til abatacept, hvad angår udvikling af alvorlige infektioner.

TSS (vigtigt)

Ikke rapporteret i ATTAIN og ORAL-STEP studierne. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til abatacept på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "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". ATTAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP har ekstrapoleret data fra uge 12 og rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,33 efter 24 uger, mens ATTAIN rapporterer en ændring på -0,34.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at der er **ikke-dokumenterbar merværdi** af tofacitinib i forhold til abatacept for dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Da der er foretaget en indirekte sammenligning mellem to studier med forskellig opfølgningstid, må denne betragtes som en narrativ sammenligning. Derfor vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

5.2.3 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med tocilizumab.

ACR50 (kritisk)

RADIATE (tocilizumab) har resultater ved 12 ugers opfølgning på ACR50, og sammenligningerne foretages derfor på baggrund af disse data.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	15 procentpoint	-1 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,68 (0,38;1,19)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en forskel på -1 procentpoint mellem patienter i tofacitinib behandling og tocilizumab, hvilket antyder en større effekt af tocilizumab. Forskellen er dog væsentligt mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

RADIATE (tocilizumab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	3 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der er 3 procentpoint flere patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser i tofacitinib-behandling sammenlignet med tocilizumab. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover, udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

RADIATE (tocilizumab) rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) kun har data ved 12 ugers opfølgning, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige. Derudover forekommer der ingen alvorlige infektioner i ORAL-STEP studiet, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	5 procentpoint	-2 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	NA

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en lille absolut forskel på -2 procentpoint mellem de to behandlinger i forhold til udvikling af alvorlige infektioner. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår udvikling af alvorlige uønskede hændelser.

TSS (vigtigt)

Ikke afrapporteret i RADIATE og ORAL-STEP studierne. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til tocilizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "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". ATAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,25 efter 12 uger, mens RADIATE rapporterer en ændring på -0,32.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at tofacitinib har **ikke-dokumenterbar merværdi** i forhold til tocilizumab for dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Da ORAL-STEP studiet kun rapporterer uønskede hændelser ved 12 ugers opfølgning, og RADIATE rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning, må sammenligningerne der vedrører disse effektmål betragtes som narrative. Dermed, vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

5.2.4 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab.

ACR50 (kritisk)

REFLEX (rituximab) har resultater ved 12 ugers opfølgning på ACR50, og sammenligningerne foretages derfor på baggrund af disse data.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	15 procentpoint	4 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,85 (0,54 ; 1,41)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en forskel på 4 procentpoint mellem patienter i tofacitinibbehandling og behandling med rituximab, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

REFLEX studiet (rituximab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 ugers opfølgning, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	5 procentpoint	1 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,56 (0,06; 3,61)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en forskel på -1 procentpoint mellem patienter behandlet med tofacitinib og rituximab, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover, udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

REFLEX (rituximab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	5 procentpoint	1 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,43 (0,38; 7,46)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en forskel på 1 procentpoint mellem patienter i tofacitinibbehandling og rituximab, hvilket er mindre end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår udvikling af alvorlige uønskede hændelser.

TSS (vigtigt)

Total Sharp Score (Genant modified) er rapporteret i REFLEX studiet, men ikke i ORAL-STEP. Det er derfor ikke muligt at sammenligne resultater for dette endepunkt. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til tocilizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "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". ATTAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,25 efter 12 uger, mens REFLEX rapporterer en ændring på -0,24.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** i forhold til abatacept for dette effektmål.

Vurdering af evidensens kvalitet

Da ORAL-STEP studiet kun rapporterer uønskede hændelser ved 12 ugers opfølgning, og REFLEX rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning, må sammenligningerne, der vedrører disse effektmål, betragtes som narrative. Dermed, vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

5.2.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for tofacitinib, sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA der skal skifte biologisk behandling, er samlet set vurderet som værende meget lav, da der for alle sammenligninger på mindst et af de kritiske effektmål indgår narrative sammenligninger. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet at være **meget lav**.

5.2.6 Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, ud fra indirekte sammenligninger, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget gør opmærksom på, der ikke var et fuldstændigt datagrundlag for alle sammenligninger

5.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

5.3.1 Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept, certolizumab og adalimumab, som monoterapi

I sammenligningen af tofacitinib med etanercept, certolizumab og adalimumab indgår fire RCT studier. Disse er beskrevet nedenfor.

ORAL SOLO (NCT00814307): Resultaterne fra ORAL SOLO studiet er publiceret i 2012 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret fase-3 studiedesign. 611 patienter blev randomiseret 4:4:1:1 til at modtage tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo i 3 måneder med efterfølgende skift til tofacitinib 5 mg to gange dagligt i tre måneder eller placebo i tre måneder med efterfølgende skift til 10 mg tofacitinib to gange dagligt ligeledes i tre måneder. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [29].

FAST4WARD (NCT00548834 certolizumab): Resultaterne fra FAST4WARD studiet er publiceret i 2009 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 220 patienter blev randomiseret i en 1:1 ratio til at modtage subkutan certolizumab pegol 400 mg hver fjerde uge eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [30].

ADA (adalimumab): Resultaterne fra ADA studiet er publiceret i 2004 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase3-studiedesign. 544 patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til at modtage enten adalimumab 20 mg hver anden uge, adalimumab 20 mg om ugen, adalimumab 40 mg hver anden uge, adalimumab 40 mg om ugen eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [31].

ETN (etanercept): Resultaterne fra ETN studiet er publiceret i 1999 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase-3 studiedesign. 234 patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage enten subkutan etanercept 10 mg to gange om ugen, etanercept 25 mg to gange om ugen eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [32].

	ORAL SOLO NCT00814307	FAST4WARD NCT00548834	ADA	ETN
Kritiske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR50 • Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
Vigtige effektmål				
Opfølgningstid	6 måneder	24 uger	26 uger	6 måneder

Populationer

Populationerne i de tre studier er præsenteret i tabellen nedenfor i form af patientkarakteristika for placebogrupperne. Der er ikke afgørende forskelle mellem placebogruppen og interventionsgruppen i de tre studier

	ORAL SOLO	FASTFORWARD	ADA	ETN
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2009-2010	2003-2004	2000-2001	Før 1999
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	7,7 (0,2-28,0)*	10,4 ± 9,6	11,6 ± 9,3	12**
Alder (gennemsnit ±SD)	49,7 ± 12,4	54,9 ± 11,6	53,5 ± 13,2	51**
% Kvinder	86,1	89	77,3	76**
Hævede led (gennemsnit ±SD)	17,3 **	28,3 ± 12,5	19,8 ± 9,3	25 (0-68)*
DAS28-ESR (mean±SD)	6,65 **	6,3 ± 0,9	7,09 ± 0,87	***

Tablet for studiekarakteristika.

* Gennemsnit (range).

** Ingen data på SD

*** Ingen data

5.3.2 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til etanercept hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til etanercept, hvad angår ACR50.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Ansøgningen indeholder følgende narrative beskrivelse:

There were no reports of serious infections in the oral solo trial in the double blinded 3 months period. Between month 3-6, two cases of serious infections were reported for the tofacitinib group. In the 12 month oral strategy trial a total of 2% (n=6) reported serious infection which is the same rate as in adalimumab+MTX. 1.8% (n=2) reported serious infections during 26 weeks treatment with certolizumab in the fast4ward trial compared to zero in the placebo arm. In the adalimumab trial (van der Putte) 10 (out of 434 patients treated with different doses) reported serious infection in the active arms compared to none in the placebo group. No serious infections were reported in the etanercept monotherapy trial tofacitinib

På denne baggrund tildeles tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

TSS (vigtigt)

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ansøgningen indeholder følgende narrative beskrivelse:

Due to lack of data, evaluation of physical function using HAQ-DI change from baseline or percentage of responders was not feasible in the metaanalysis. In the tofacitinib oral solo trial the absolute difference from

placebo was 17.7% (95% CI 6.5;28.8) in percentage of patients with clinical meaningful response at week 12 and this was statistically significant. The only other monotherapy trial reporting on HAQ-DI responders is the certolizumab "fast4ward" trial where the absolute difference from placebo is 37% at week 24. Different reporting times and differences in trials makes comparisons unfeasible between these two trials. The absolute difference in change from baseline is -0.31 for adalimumab at week 26, -0.49 for certolizumab at week 24 and -0.31 (95% CI -0.43;0.19) for tofacinib at week 12

På denne baggrund tildeles tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.3.3 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til certolizumab hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %

Relative forskelle	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,13 (0,01; 3,89)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til certolizumab, hvad angår ACR50.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

TSS (vigtigt)

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.3.4 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA

Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,60 (0,14; 18,27)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til adalimumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		Kan ikke udregnes (Medicinrådets sekretariat)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	0,05 (0,01; 0,51)
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den øvre grænse på konfidensintervallet ligger betragteligt under væsentlighedskriteriet for stor merværdi. Imidlertid er der ikke foretaget en sammenligning af den absolutte forskel i ansøgningen. I studiet af adalimumab [31] var der efter 6 måneder et frafald på 27,2 % i den behandlede gruppe og 56,4 % i placebogruppen. I studiet af tofacitinib kunne frafald i forhold til placebo kun opgøres efter 3 måneder, da der ikke indgik en placebogruppe efter 6 måneder. Her var der et frafald på 4,1 % i placebogruppen og 0,8 % i tofacitinibgruppen. Det er ikke muligt at foretage en meningsfuld sammenligning af absolutte forskelle på dette grundlag, idet det er åbenlyst, at der er væsentlige forskelle i rapporteringen af dette effektmål mellem de to studier. På denne baggrund vælger fagudvalget at tildele tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi** på dette effektmål ud fra de ovenstående data. Det kan ikke udelukkes, at tofacitinib har en klinisk merværdi på dette effektmål versus denne komparator, men netværksmetaanalysens datagrundlag betragtes ikke som tilstrækkeligt for en nærmere kategorisering.

I ansøgningens komparative analyse indgår følgende beskrivelse, som understøtter den ovenstående kategorisering: *Regarding withdrawals due to adverse events the meta analysis show comparable responses (OR 0.13 and 0.61) to etanercept and certolizumab. The observed OR of 0.05 (95 % CI 0.01;0.51) in comparison to adalimumab monotherapy suggest a favorable profile of tofacitinib over adalimumab in regards to withdrawals due to AEs. In the head to head trial with adalimumab (oral strategy) the percentage of patients withdrawing from the adalimumab+MTX arm is 10 %, 7 % in the tofacitinib+MTX arm and 6 % in the tofacitinib monotherapy arm in 12 months follow up. Thus the difference of 4 % between adalimumab+MTX and tofacitinib monotherapy is within the margin of 5% stated by the protocol to be clinically relevant. Another metaanalysis was recently performed by Tarp et al (Semin Arthritis Rheum. 2017 Jun;46(6):699-708) using amongst others slightly different search strategy and inclusion/exclusion criterias. The details of the search strategies and inclusion/exclusion criterias can be found in Bergrath et al 2017 as well as Tarp et al 2017. In both analyses medline, embase and cochrane central register of controlled trials were searched. In addition, conference porceedings from ACR and EULAR was searched in Bergrath et al, 2017 and clinicaltrials.gov was searched in Tarp et al, 2017. One of the reported different inclusion/exclusion criteria is the inclusion of only DMARD inadequate responders (as per our approved indication) in the Bergrath study, whereas also DMARD naive patient populations were included in Tarp et al, 2017. Additionally anakinra and rituximab was also investigated in Tarp et al, which is not the case for our*

analysis The analysis by Tarp et al found that tofacitinib was statistically significantly more likely to elicit an ACR50 response compared to amongst others certolizumab and adalimumab. On the other hand this analysis did not find any difference in withdrawals due to adverse events.

Alvorlige infektioner (vigtigt)

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

TSS (vigtigt)

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

HAQ-DI (vigtigt)

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

5.3.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet at være **meget lav**, da den var meget lav for alle sammenligninger på de kritiske effektmål.

5.3.6 Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i monoterapi til bionave patienter

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ud fra det eksisterende datagrundlag ikke kan tildeles en kategori i dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget foreslår dog, ud fra en klinisk vurdering delvist baseret på evidensen for bionave patienter (se 5.1), at tofacitinib tildeles ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget vælger at vurdere, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**. Fagudvalget gør opmærksom på, datagrundlaget ikke var tilstrækkeligt og der indgår en klinisk vurdering.

5.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

I den endelig ansøgning anføres det, at der ikke eksisterer randomiserede, kontrollerede forsøg som undersøger intervention eller komparator i den angivne population. Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse af en posthoc-analyse af et mindre antal patienter fra den angivne population fra ORAL SOLO studiet [29]. Da ansøger selv angiver, at der ikke kan drages en konklusion vedrørende tofacitinibs effekt og bivirkninger i denne population, vælger fagudvalget at vurdere den kliniske merværdi som ikke dokumenterbar på baggrund af den manglende evidens.

Ansøgers konklusion:

We were not able to identify any randomised, controlled trials investigating tocilizumab or tofacitinib in third line monotherapy.

Summary of analysis:

A posthoc analysis of data in our oral solo study revealed a small number (n = 27 in the placebo arm and n= 41 in the tofacitinib arm) of included patients that had previously been treated with biologics before entering the oral solo study. Post-hoc analysis of these patients reveal numerical higher ACR50 response rates (26 versus 15 %), HAQ-DI responders (60 versus 37.5 %) and DAS28 (9.8 versus 7.4 %).

Discontinuations due to AEs were 3.6 % in the placebo group and 2.4 % in the tofacitinib group and there were no serious infections reported in either subgroup. However, due to the low number of patients and the post-hoc nature of the analysis no conclusions to the efficacy and safety of tofacitinib monotherapy following biologics can be accurately made."

Imidlertid mener fagudvalget ikke, at der er grund til at antage, at patienter i monoterapi som skal skifte behandling adskiller sig fra bionative patienter i monoterapi på områder, som vil have væsentlig betydning for effekt eller bivirkning af de lægemidler, som er godkendt med denne indikation. Derfor foreslår fagudvalget, baseret på en klinisk vurdering, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** for denne population. Da denne vurdering er baseret på narrativ evidens, er evidensens kvalitet meget lav.

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes som **meget lav**.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at tofacitinib er en tabletbehandling, og at dette kan påvirke patienternes præferencer i forhold til valg af behandling, idet tabletformen alt andet lige vil betyde, at patienten bliver uafhængig af at skulle møde på sygehuset til infusion eller ved injektion afhente og opbevare medicinen samt stikke sig selv.

Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel med anden virkningsmekanisme end de allerede godkendte lægemidler kan have væsentlig værdi for enkelte patienter.

Fagudvalget udtrykker bekymring for langtidsbivirkninger og sjældne bivirkninger, som evt. først observeres efter den kliniske udvikling af lægemidlet.

7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- Ingen klinisk merværdi som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- Ingen klinisk merværdi som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- Ingen klinisk merværdi som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- Ingen klinisk merværdi som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

9 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter National Årsrapport 2015. 2015.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:8417249.
8. Vieira M-C, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein G V. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628–2641.e5.
9. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;390(10093):457–68.
10. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19.
11. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70.
12. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-

tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. *Lancet*. 1999;354(9194):1932–9.

14. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1096–103.
15. O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307–18.
16. Machado DA, Guzman R, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Shen Q, et al. Two-Year Safety and Efficacy Experience in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis Treated with Etanercept and Conventional Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs in the Latin American Region. *Open Rheumatol J*. 2016;10(1):13–25.
17. Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, et al. Open-Label Observation of Addition of Etanercept Versus a Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy in the Latin American Region. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(1):25–33.
18. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1129–35.
19. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):964–75.
20. Choy E, Mckenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1226–34.
21. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45.
22. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9865):451–60.
23. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1114–23.
24. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1238–46.
25. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised

placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–23.

26. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1860–9.
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–806.
28. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):785–93.
29. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507.
30. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805–11.
31. van de Putte LBA. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):508–16.
32. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall E a, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478–86.

10 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Titel</i>	<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Overlæge, dr.med.	Ulrik Tarp	Formand, indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Medicinrådet
Overlæge, klinisk lektor	Claus Rasmussen	Region Nordjylland
Overlæge	Thomas Adelsten	Region Sjælland
Konstitueret overlæge, ph.d.	Annemarie Lyng Svensson	Region Hovedstaden
Professor, overlæge, ph.d.	Per Damkier	Dansk Selskab for klinisk Farmakologi
Klinisk farmaceut	Mikala Vasehus Holck	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Overlæge, sekretariatsleder	Dorte Vendelbo	DANBIO
Overlæge, MLP, lektor	Annette Schlemmer	Dansk Reumatologisk Selskab
To patienter/patientrepræsentanter		Gigtforeningen

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Jane Skov, ph.d.	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Jeppe Schultz Christensen, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker	

11 Bilag 2 Opdateret litteratursøgning

Litteratursøgningen i den endelige ansøgning baserer sig på to publicerede netværksmetaanalyser. Efter aftale med Medicinrådets sekretariat blev litteratursøgningen fra disse opdateret med følgende resultat:

“A follow-up search to identify relevant clinical trials published after the above searches was carried out in Medline on the terms "comparator name or tofacitinib" and "rheumatoid arthritis" for the period: april 2015-june 2017 for clinical trials investigating 2nd line therapy and july 2013 to june 2017 for clinical trials investigating 3rd line therapy. All identified publications (253) were screened on abstract and/or article level for relevance according to the methods described in Bergrath and Vieira et al respectively. The following studies were excluded: lack of outcomes 41, duplications: 18, study population:79, study design:88 and 22 due to comparator/intervention. The last 5 studies (Oral strategy, RA-BEAM, 2 phase 2b studies including adalimumab as a comparator arm in 2nd line therapy (mono and combination respectively) and 1 phase 2b study including tocilizumab in third line therapy), which are discussed in the context of the network meta-analysis results.”

12 Bilag 3: GRADE evidensprofiler

12.1 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib, klinisk spørgsmål 1

Evidensprofil for klinisk spørgsmål 1A, direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 (follow up: 6 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious ^a	Not serious ^b	Not serious	None	173/376 (46.0%)	169/386 (43.8%)	RR 1.05 (0.90 to 1.23)	22 more per 1.000 (from 44 fewer to 101 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
HAQ-DI (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious ^a	Not serious ^b	Not serious	None	264/376 (70.2%)	260/386 (67.4%)	RR 1.04 (0.95 to 1.15)	27 more per 1.000 (from 34 fewer to 101 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
withdrawals (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious ^a	Not serious ^b	Serious ^c	None	26/376 (6.9%)	37/386 (9.6%)	RR 0.72 (0.45 to 1.17)	27 fewer per 1.000 (from 16 more to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ○ MODERATE	CRITICAL
serious infections (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious ^a	Not serious ^b	Serious ^c	None	10/376 (2.7%)	6/386 (1.6%)	RR 1.71 (0.63 to 4.70)	11 more per 1.000 (from 6 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕⊕ ○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Forklaringer

- a. Kun et studie indgår, men data fra metaanalyser giver tilsvarende resultater. Derfor nedgraderes der ikke.
- b. Ikke alle patienter er bionative i studiet, hvilket er definerende for populationen i det kliniske spørgsmål, og patienterne er yngre end en typisk dansk population. Fagudvalget finder ikke, dette er grund til at nedgradere evidensens kvalitet
- c. Konfidensinterval overlapper 0 og mindste klinisk relevante forskel

*Risk of bias er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** og der vurderes ikke at være alvorlig risiko for bias:*

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	"Predetermined randomization schedule"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	"Interactive voice response system"
Blinding of participants and personel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	"Tripple dummy" placebo
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	"Blinding of investigators"
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	Der er ikke rapporteret data på ITT populationen, men på alle patienter som har modtaget mindst en dosis. Da kun 2 ud af 378 og 388 patienter i hver gruppe ikke fik en dosis, vurderes dette ikke at medføre risiko for bias. Manglende data er imputeret med "last observation carried forward" og withdrawals regnes som non-responders
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias 	