

Medicinrådets protokol for vurdering af filgotinib til behandling af kronisk leddegigt

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Godkendt af Medicinerådet den 29. september 2020

Dokumentnummer 77453

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Kronisk leddegigt	4
2.2	Filgotinib	4
2.3	Nuværende behandling	4
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Klinisk spørgsmål 3	6
3.4	Klinisk spørgsmål 4	6
3.5	Effektmål	7
3.5.1	Kritiske effektmål	8
3.5.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	10
6	Evidensens kvalitet	11
7	Andre overvejelser	11
8	Relation til behandlingsvejledning	11
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	15
12	Bilag 1	16

1 Begreber og forkortelser

ACR50	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	<i>Biologisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CRP	<i>C-reaktivt protein</i>
csDMARD	<i>Konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DANBIO	<i>Dansk Reumatologisk Database</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
EMA	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GRADE	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
JAK	<i>Janus kinase</i>
MTX	<i>Methotrexat</i>
PICO	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparison and Outcome)</i>
SAE	<i>Alvorlig uønsket hændelse (Serious Adverse Event)</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF	<i>Tumor nekrosis faktor</i>
tsDMARD	<i>Targeteret syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
TSS	<i>Total Sharp Score</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Gilead Sciences, som ønsker, at Medicinrådet vurderer filgotinib til behandling af patienter med kronisk leddegigt. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 13. juli 2020.

2.1 Kronisk leddegigt

Kronisk leddegigt er en systemisk og fremadskridende sygdom [1], der er karakteriseret ved betændelse i led og lednære strukturer, hvilket kan medføre leddestruktion. De vigtigste symptomer er ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne. For en betydelig del af patienterne er funktionsevnen nedsat i en sådan grad, at de bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre symptomer fra andet end led, bl.a. hjerte-kar-sygdomme. Kronisk leddegigt er forbundet med øget dødelighed, især pga. hjerte-kar-sygdomme, åreforsnævring og lungeinvolvering. Der er mange forskellige årsager, som spiller sammen ved udvikling af kronisk leddegigt, hvor genetik (visse vævstyper) og miljøfaktorer (fx tobaksrygning) spiller en rolle.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, hvilket er kriterier, som er defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [2]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, blodprøver (autoimmun serologi og akutfase respons), og hvor længe symptomerne har varet.

Kronisk leddegigt forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I DANBIO (Dansk Reumatologisk Database) var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 24.800 patienter i behandling for kronisk leddegigt, og i 2018 var der ca. 1.300 nye patienter i behandling [3,4]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [5].

2.2 Filgotinib

Filgotinib er en selektiv Janus kinase (JAK) inhibitor, der primært hæmmer JAK1. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen og i den beskadigelse af leddene, som finder sted ved kronisk leddegigt.

Filgotinib administreres oralt 200 mg én gang dagligt.

EMA-indikationen er: *Filgotinib is indicated as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or who are intolerant to, one or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).*

Filgotinib har ikke andre indikationer.

2.3 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere kronisk leddegigt, men tidlig behandling kan bremse sygdommen og bedre prognosen. Behandlingen er principielt livslang og består af immunhæmmende medicin, der er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling (NSAID)) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)). Tidlig og målrettet behandling er vigtig for at forebygge leddestruktion. Behandlingen er en specialisstopgave, som varetages af reumatologer.

Methotrexat (MTX), en konventionel syntetisk DMARD (csDMARD), er førstevalg ved opstart af behandling med DMARDs. Hvis MTX ikke har tilfredsstillende effekt, bliver det kombineret med andre csDMARDs, typisk Salazopyrin og hydroxychloroquin (triplebehandling). Hvis patienten heller ikke her

opnår lav sygdomsaktivitet/remission, er næste behandlingsmulighed biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs), enten i kombination med MTX (kombinationsbehandling) eller som monoterapi. De biologiske DMARDs kan opdeles i tumor nekrosis faktor (TNF)-hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer (rituximab, tocilizumab, sarilumab, abatacept og anakinra). Dertil kommer de targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs) (baricitinib og tofacitinib).

I DANBIO var der ved udgangen af 2018 registreret 22.724 patienter i behandling for kronisk leddegigt, hvoraf ca. 5.700 var i behandling med bDMARDs/tsDMARDs [3]. De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs/tsDMARDs. For nogle patienter er behandling med csDMARDs ikke en mulighed pga. toksicitet og intolerans. Her vil bDMARDs/tsDMARDs monoterapi være eneste mulige behandling. Et studie fra 2015 baseret på data fra DANBIO [6] viser, at 19 % af patienter med kronisk leddegigt var i bDMARDs/tsDMARDs monoterapi (ca. 1.100 patienter). Af disse var 70 % (ca. 770 patienter) initieret på monoterapi med bDMARDs, og ca. 30 % (ca. 330 patienter) havde tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

Antallet af patienter med kronisk leddegigt i behandling med bDMARDs/tsDMARDs er stigende. Således er antallet vokset med ca. 1.500 patienter siden 2010 [7–10], hvilket svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 250 patienter pr. år siden 2010. Der er før 2010 beskrevet en stigning på ca. 500 behandlingsnaive patienter pr. år [11], og det skønnes, at det egentlige tal ligger et sted imellem 250 og 500. Fagudvalget anslår, at 10–15 % af patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs vil skifte præparat i løbet af et år, hvilket hovedsageligt skyldes mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger. Det vil sige, at omkring 700 patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs i 2018 vil have skiftet lægemiddel i løbet af et år.

3 Kliniske spørgsmål

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

Protokollen indeholder fire kliniske spørgsmål, da patientpopulationen defineret i EMAs indikation i dansk klinisk praksis opdeles i fire subpopulationer. Der skelnes mellem behandlingsnaive patienter (der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs/tsDMARDs og skal starte på en af disse) og behandlingserfarne patienter (der tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs og skal skifte til en anden) samt mellem kombinationsterapi og monoterapi.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter i MTX-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet på trods af behandlingen.

Intervention

Filgotinib, oralt 200 mg dagligt i kombination med MTX.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge i kombination med MTX.

Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af behandlingsnaive patienter [12].

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter i MTX-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs.

Intervention

Filgotinib, oralt 200 mg dagligt i kombination med MTX.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge i kombination med MTX.

Adalimumab er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som endnu ikke har modtaget bDMARDs/tsDMARDs, og hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.

Intervention

Filgotinib, oralt 200 mg dagligt.

Komparator

Etanercept, subkutant 50 mg hver uge. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for monoterapi af behandlingsnaive patienter [12].

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

Patienter med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs/tsDMARDs, hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed.

Intervention

Filgotinib, oralt 200 mg dagligt.

Komparator

Etanercept, subkutant 50 mg hver uge. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for monoterapi af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.5 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, som fremgår af tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
American College of Rheumatology 50 % response (ACR50)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons	15 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 %-point
			Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling	10 %-point
Total Sharp Score (TSS) efter minimum 12 måneder	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter uden progression	10 %-point
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever respons	15 %-point

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

3.5.1 Kritiske effektmål

ACR50

Fagudvalgets primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som 50 % forbedring i både ømme og hævede led samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering, lægens overordnede vurdering, patientens vurdering af smerter, HAQ-DI-score og C-reaktivt protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 %'s forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkeligt for at definere respons, hvorimod en 20 %'s forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkelig klinisk respons. ACR50 indgår desuden som kritisk effektmål i behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. Fagudvalget har ikke kendskab til en defineret klinisk relevant forskel for effektmålet, men vurderer, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der opnår ACR50, er klinisk relevant, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Bivirkninger

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser: Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger. Dette mål bliver ofte rapporteret i kliniske studier. Der findes ikke studier, der beskriver, hvor stor en andel patienter der skal ophøre med behandling grundet uønskede hændelser, før det er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point mellem grupperne, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Alvorlige infektioner: Udover behandlingsophør grundet uønskede hændelser ønskes antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, siden de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Gennemgang af bivirkningsprofil: Fagudvalget ønsker en gennemgang af filgotinib og komparatorernes bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlernes produktresuméer.

3.5.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet manglende effekt

Fagudvalget mener, at dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er 10 %-point, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Total Sharp Score (TSS)

Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål efter minimum 12 måneders opfølgning, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [13]. Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression, dvs. fravær af radiologiske ændringer [14]. Der er dog ikke konsensus om, hvor stor en andel af patienterne der skal undgå progression, før det er klinisk relevant. For patienter i standardbehandling forventes ca. 80 % at være uden progression i løbet af et år [15], og fagudvalget finder derfor, at en forskel på 10 %-point mellem to behandlinger efter minimum 12 måneders opfølgning er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

HAQ-DI

HAQ-DI er et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret til leddegigt [16]. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 15 %-point i andel patienter, der oplever en klinisk signifikant ændring, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. En klinisk signifikant ændring er defineret som et fald eller forbedring i HAQ-DI-score på $\geq 0,22$ fra baseline [17].

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor filgotinib er sammenlignet direkte med adalimumab (klinisk spørgsmål 1 og 2) og etanercept (klinisk spørgsmål 3 og 4).

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet har fundet følgende studie, som indeholder en direkte sammenligning mellem filgotinib og adalimumab:

- FINCH 1 (NCT02889796)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2, 3 og 4

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem filgotinib og hhv. adalimumab (klinisk spørgsmål 2) og etanercept (klinisk spørgsmål 3 og 4). Derfor skal ansøger søge efter artikler til indirekte sammenligninger. Søgestrængene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

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

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den

foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*).

- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

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

Særlige forhold i denne protokol

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

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

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

Fagudvalget er bekendt med, at FDA ikke har godkendt filgotinib til behandling af kronisk leddegigt pga. af et sikkerhedssignal ved behandling med 200 mg filgotinib. FDA efterspørger data fra to igangværende studier, MANTA og MANTA-Ray, som undersøger påvirkning af behandling med 200 mg filgotinib på mænds sæd kvalitet. De to studier bliver først afsluttet i 2021. Derudover har FDA udtrykt generel bekymring for balancen mellem effekt og bivirkninger ved behandling med 200 mg filgotinib. Fagudvalget vil bede virksomheden om at sende en nærmere beskrivelse af FDA's årsager til manglende godkendelse

8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af filgotinib tage stilling til, hvor det foreløbigt kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt.

9 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [internet]. Sundhed.dk. 2016 [citeret 9. januar 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2018. 2019.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 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. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
12. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation vedr. kronisk leddegigt. 2020;(juli):1–13. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jodil1o5/medicinraadets_behandlingsvejl-_med_lagemiddelrek-_vedr-_kronisk_leddegigt_-_vers-_2-0-adlegacy.pdf
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl 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.
14. 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 [internet].* 2002;46(4):913–20. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953967>
15. 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* [internet]. 2014;41(12):2352 LP-2360. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/content/41/12/2352.abstract>

16. 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* [internet]. 2005;53(4):536–42. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082630>
17. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* [internet]. 1993;153(11):1337–42. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410110045008>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1

Søgestreng til PubMed:

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	Arthritis, Rheumatoid[majr]	Termer for indikation
2	rheumatoid arthriti*[ti] OR reumatoid arthriti*[ti] OR RA[ti]	
3	#1 OR #2	
4	GLPG0634[nm]	Termer for lægemidler
5	filgotinib[tiab] OR GLPG0634[tiab]	
6	Adalimumab[majr]	
7	adalimumab[tiab] OR Humira*[tiab] OR "ABP 501"[tiab]	
8	Etanercept[majr]	
9	etanercept[tiab] or enbrel[tiab] or ((TNFR*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNT[tiab]) AND fusion[tiab] AND protein[tiab]) or TNR-001[tiab]	
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	
11	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Filter til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg
12	#3 AND #10 AND #11	Kombination af indikation, lægemidler og RCT filter
13	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt]	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
14	case report[ti] OR review[ti] OR meta-analysis[ti] OR animal[ti]	
15	#12 NOT (#13 OR #14)	Endeligt resultat

Feltkoder: majr = MeSH Major Topic, mh = MeSH Terms, nm = Supplementary Concept/Substance, pt = publication type, ti = title, tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

Søgestreng til CENTRAL:

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only	Termer for indikation
2	((rheumatoid OR reumatoid) NEXT arthritis):ti OR RA:ti	
3	#1 OR #2	
4	(filgotinib OR GLPG0634):ti,ab,kw	Termer for lægemidler
5	(adalimumab OR Humira*):ti,ab,kw	
6	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	
7	(etanercept or enbrel* or TNR-001):ti,ab,kw	
8	((TNFR* OR TNF OR TNT) AND fusion AND protein):ti,ab,kw	
9	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	
11	#3 AND #10	Kombination af indikation og lægemidler
12	conference abstract:pt OR review:pt OR meta-analysis:pt	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
13	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
14	NCT*:au	
15	#12 OR #13 OR #14	
16	#11 NOT #15	

17	Embase:an NOT Pubmed:an	Identifikation af poster, der kommer fra Embase
18	#16 AND #17	Endeligt resultat

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