

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af sarilumab til reumatoid artrit

Handelsnavn	Kevzara
Generisk navn	Sarilumab
Firma	Sanofi-Aventis Denmark A/S
ATC-kode	L04AC14
Virkningsmekanisme	Sarilumab er et humant monoklonalt antistof (IgG1-subtype), der binder sig specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (IL-6R α) og hæmmer IL-6-medieret signalering
Administration/dosis	Subkutant, 200 mg hver anden uge
Forventet EMA-indikation	Sarilumab er i kombination med methotrexat (MTX) indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke tolererer en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Sarilumab kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller når behandling med MTX er uhensigtsmæssig
Godkendelsesdato	15/3-2018
Offentliggørelsesdato	15/3-2018
Dokumentnummer	16287
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Sarilumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab i kombination med csDMARD til bionave patienter med moderat til svær RA?	6
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk eller targeteret syntetisk behandling?	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed?	7
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk eller targeteret syntetisk behandling, og hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed?	7
3.5	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	13
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15

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:	Konfidensinterval
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	Konventionelt syntetisk <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
DANBIO:	Dansk reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
i.v.:	Intravenøst
MTX:	Methotrexat
OR:	Odds Ratio
RA:	Reumatoid Artrit
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RR:	Relativ Risiko
SAE:	<i>Serious Adverse Event (alvorlig bivirkning)</i>
s.c.:	Subkutant
tsDMARD:	Targeteret syntetisk <i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSS:	<i>Total Sharp Score</i>
VAS:	Visuel Analog Skala

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af sarilumab som mulig standardbehandling af patienter med reumatoid artrit. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende sarilumab, modtaget den 12. februar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af sarilumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Sanofi-Aventis har tilkendegivet, at sarilumab efter deres vurdering ikke har klinisk merværdi sammenlignet med tocilizumab. Medicinrådet har accepteret, at sarilumab på den baggrund kan vurderes i Medicinrådets hurtigere proces på syv uger (www.medicinraadet.dk). Sanofi-Aventis påtager sig ansvaret for, at lægemidlet under processen kan kategoriseres anderledes og i så fald skal indgå i et sædvanligt procesforløb på 12 uger.

Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem sarilumab og komparator, tocilizumab, af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen (jf. afsnit 5).

2 Baggrund

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

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

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

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

2.2 Sarilumab

Sarilumab er et humant monoklonalt antistof (IgG1-subtype), der binder sig specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (IL-6R α) og hæmmer IL-6-medieret signalering. Sarilumab gives subkutant i en dosis af 200 mg hver anden uge. Sarilumab kan enten gives i kombination med MTX eller som monoterapi.

3 Kliniske spørgsmål

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

Tocilizumab er valgt som komparator, og lægemidlet er ét af flere anbefalede alternativer i det gældende RADS-baggrundsnotat vedrørende behandling af reumatoid arthritis [10]. Ydermere har tocilizumab samme virkningsmekanisme som sarilumab, hvilket ligger til grund for Medicinrådets accept af ansøgers ønske om at blive behandlet i den hurtige proces.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab i kombination med csDMARD til bionaive patienter med moderat til svær RA?

Population

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

Intervention

Sarilumab, s.c. 200 mg hver anden uge i kombination med csDMARD.

Komparator

Tocilizumab, s.c. 162 mg én gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge i kombination med csDMARD.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk eller targeteret syntetisk behandling?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med bDMARDs eller tsDMARDs.

Intervention

Sarilumab, s.c. 200 mg hver anden uge i kombination med csDMARD.

Komparator

Tocilizumab, s.c. 162 mg én gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge i kombination med csDMARD.

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed?

Population

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

Intervention

Sarilumab, s.c. 200 mg hver anden uge.

Komparator

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

Effektmål

Se tabel 1.

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder sarilumab sammenlignet med tocilizumab til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk eller targeteret syntetisk behandling, og hvor behandling med csDMARDs ikke er en mulighed?

Population

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

Intervention

Sarilumab, s.c. 200 mg hver anden uge.

Komparator

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

Effektmål

Se tabel 1.

3.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	Kritisk	Dødelighed	Andel patienter	-
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Alvorlige infektioner	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne
Total Sharp Score, TSS	Vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Vigtigt	Helbredsrelateret livskvalitet	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne

Tabel 1: Liste over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Mortalitet: Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse. Studier har vist, at RA-patienter har øget risiko for udvikling af hjertekarsygdomme og øget overordnet dødelighed [12,13]. Eftersom RA i sig selv ikke er forbundet med akut død, er mortalitet ikke umiddelbart et relevant effektmål i det forventede tidsinterval. Data vedrørende mortalitet vil blive inkluderet, analyseret og rapporteret i et format, der tilsvarende datakvaliteten. Hvis der findes lægemidler, der påvirker dødeligheden indenfor studierne tidsramme, vil dette fremgå af vurderingen.

ACR50: Det 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 er et patientrelevant effektmål og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons. En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (intervention vs. komparator) på 15 procentpoint.

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

Vigtige effektmål

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

Total Sharp Score (TSS) er et relevant radiologisk effektmål, der kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [14]. Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression [15]. 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 [16], og en ændring på 10 % vil være detekterbar i klinisk praksis.

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

HAQ-DI er inkluderet som et mål for patienternes invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [17]. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for RA-patienter, 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 procentpoint i antal patienter, der oplever positiv respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI-score fra baseline [18].

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

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

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Sarilumab (Kevzara) <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	Rheumatoid arthritis <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i>		
Tocilizumab (RoActemra) <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

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

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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 eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier.

Medicinerådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Referencer

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

detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):913–20.

16. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, et al. Which Factors Influence Radiographic Progression During Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Clinical Practice? Results from 930 Patients with Rheumatoid Arthritis in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2352 LP-2360.
17. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):536–42.
18. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1337–42.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

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