

Medicinrådets protokol for vurdering af upadacitinib til behandling af kronisk leddegigt

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser 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.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	8. januar 2020
Dokumentnummer	67969
Versionsnummer	1.1

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 8. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Upadacitinib	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Klinisk spørgsmål 3	7
5.4	Klinisk spørgsmål 4	7
5.5	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Rinvoq
Generisk navn	Upadacitinib
Firma	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
ATC-kode	Ikke tildelt endnu
Virkningsmekanisme	Upadacitinib er en selektiv JAK inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3.
Administration/dosis	15 mg administreres oralt én gang dagligt.
Forventet EMA-indikation	Upadacitinib 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 (DMARDs). Upadacitinib may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.

2 Forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	Biologisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	Konventionelt syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
DANBIO:	Dansk reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase
DMARD:	<i>Disease modifying antirheumatic drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
JAK:	Janus kinase
MTX:	Methotrexat
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
TNF:	Tumor nekrosis faktor
tsDMARD:	Targeteret syntetisk <i>disease modifying antirheumatic drug</i>
TSS:	<i>Total sharp score</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af upadacitinib som mulig standardbehandling af patienter med kronisk leddegigt. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 upadacitinib modtaget den 23. oktober 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af upadacitinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem upadacitinib og komparator af både absolute og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Kronisk leddegigt er en systemisk og progredierende sygdom [1], der er karakteriseret ved inflammation i led og lednære strukturer, og kan medføre leddestruktion. Sygdommen er karakteriseret ved ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne, og en betydelig del af patienterne bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre ekstraartikulære manifestationer og er forbundet med øget mortalitet, især pga. arteriosklerose og lungeinvolvering. Ætiologien er multifaktoriel, hvor genetik (visse vævstyper) og miljøfaktorer (f.eks. 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, autoimmun serologi, akut fase respons og symptomvarighed.

Kronisk leddegigt forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populations-baseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000 og højest hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [4].

4.1 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)). Tidlig og målrettet behandling er vigtig for at forebygge leddestruktion. Behandlingen er en specialistopgave, varetaget af reumatologer.

Methotrexat (MTX) er førstevalg ved opstart af behandling med DMARDs. Hvis MTX ikke har tilfredsstillende effekt, bliver det kombineret med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs), typisk Salazopyrin og hydroxychloroquin (triplebehandling). Hvis patienten heller ikke her opnår lav sygdomsaktivitet/remission, er næste behandlingsmulighed biologisk/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs) eventuelt i kombination med MTX. 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 (Dansk Reumatologisk Database) 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 [5]. De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs/tsDMARDs. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Et nyligt studie baseret på data fra DANBIO [6] viser, at 19 % af patienter med kronisk leddegigt var i biologisk monoterapi (ca. 1.100 patienter). Af disse var 70 % (ca. 770 patienter) initieret på monoterapi med bDMARDs, og ca. 30 % (ca. 330 patienter) har 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 bionative 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 bDMARDs/tsDMARDs behandling 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.

4.2 Upadacitinib

Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK) inhibitor, der primært hæmmer JAK1 og JAK1/3. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen og i den beskadigelse af leddene, som finder sted ved kronisk leddegigt.

Den anbefalede daglige dosis er 15 mg.

5 Kliniske spørgsmål

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.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

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

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge.

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

Effektmål
Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af upadacitinib i kombination med csDMARD sammenlignet med adalimumab i kombination med csDMARD til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

Population

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

Intervention

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Adalimumab, subkutant 40 mg hver anden uge. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for kombinationsbehandling af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til 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

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Tofacitinib, oralt 5 mg to gange pr. dag. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for monoterapi af behandlingsnaive patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvad er værdien af upadacitinib som monoterapi sammenlignet med tofacitinib som monoterapi til 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

Upadacitinib, oralt 15 mg pr. dag.

Komparator

Tofacitinib, oralt 5 mg to gange pr. dag. Komparator er førstevalg i den gældende lægemiddelrekommandation for monoterapi af behandlingserfarne patienter [12].

Effektmål

Se tabel 1.

5.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft den 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode, og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret), samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
American College of Rheumatology 50 % response, ACR50	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever respons	15 procentpoint	7,5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandling pga. uønskede hændelser	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Andel patienter der oplever alvorlige infektioner	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	Ikke relevant
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandling	10 procentpoint	5 procentpoint
Total Sharp Score, TSS	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter uden progression	10 procentpoint	5 procentpoint
Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever respons	15 procentpoint	7,5 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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 tilstrækkeligt 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 procentpoint 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 surrogatmål for bivirkninger. 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 procentpoint 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. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 procentpoint, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

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

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 procentpoint, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12].

Total Sharp Score (TSS): Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål, 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 procentpoint mellem to behandlinger 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 [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 procentpoint i antal patienter, der oplever en signifikant ændring, hvilket er i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra 2018 [12]. En signifikant ændring er defineret som et fald eller forbedring i HAQ-DI-score på $\geq 0,22$ fra baseline [17].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs European public assessment report(s) (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor upadacitinib er sammenlignet direkte med adalimumab (klinisk spørgsmål 1-2) eller tofacitinib (klinisk spørgsmål 3-4).

Klinisk spørgsmål 1

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål af klinisk spørgsmål 1:

- Fleischmann et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III , Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
- Fleischmann et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019.

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier til at besvare klinisk spørgsmål 1. Dog skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Klinisk spørgsmål 2

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af upadacitinib og adalimumab til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af upadacitinib og adalimumab. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af upadacitinibs effekt og efter primærstudier af effekten af adalimumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 3 og 4

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af upadacitinib og tofacitinib til at besvare klinisk spørgsmål 3 og 4.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af upadacitinib og tofacitinib. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af upadacitinibs effekt og efter primærstudier af effekten af tofacitinib. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler 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. Ligeledes 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.

7 Databehandling og analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. 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 i forhold til præ-specificeret 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 risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ procentpoint).

Hvis der er mere end ét 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. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes 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 standardafvigelse 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 syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Hvis der anvendes metaanalyser, både ved indirekte og direkte sammenligninger ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes.

8 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.

9 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [Internet]. Sundhed.dk. 2016 [cited 2018 Jan 9]. Available from: <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, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 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. Vol. 1. 2017.
5. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2018. 2019.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, Østergaard M, Jensen J, Zanjani L, Laursen T, Butt S, Dam MY, Lindegaard HM, Espesen J, Hendricks O, Kumar P, Kincses A, Larsen LH, Andersen M, Nøser EK, Jensen D V., Grydehøj J, Unger B, Dufour N, Sørensen V, Vildhøj S, Hansen IMJ, Raun J, Krogh NS, Hetland ML. 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, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. 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. 2019;(April):1–14.
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van LHD, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Brooks P, Brown A, Matucci-cerinic M, Choi H, Combe B, Wit M De, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel N, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Heijde D Van Der, Verstappen S, White B. American College of Rheumatology / European League

Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(3):404–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292833>

14. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, Houben H, Griffiths B, Edmonds J, Bresnihan B, Boonen A, van der Linden S. 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 Apr;46(4):913–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953967>
15. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, Poulsen UE, Espesen J, Schlemmer A, Graudal N, Kollerup G, Jensen DV, Madsen OR, Glintborg B, Christensen T, Lindegaard H, Bøhme W, Hansen A, Andersen AR, Hetland ML. 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 Dec 1;41(12):2352 LP-2360. Available from: <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 Aug 15;53(4):536–42. Available from: <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 Jun 14;153(11):1337–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410110045008>
18. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa J V, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, Durez P, Ostor A, Li Y, Song I-H. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;annrheumdis-2019-215764.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen Overlæge	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels Afdelingslæge	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
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	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
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)
Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet: Jeppe Schultz Christensen

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	8. januar 2020	Komparator i klinisk spørgsmål 3 og 4 ændret konsekvent til tofacitinib. Behandlingsophør grundet bivirkninger ændret konsekvent til behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

12 Bilag 1

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	Arthritis, Rheumatoid[MeSH Major Topic]	Termer for indikation
2	rheumatoid arthriti*[Title] OR reumatoid arthriti*[Title] OR RA[Title]	
3	#1 OR #2	
4	upadacitinib[nm]	Termer for lægemidler
5	upadacitinib[Title/Abstract] OR Rinvoq*[Title/Abstract] OR ABT-494[Title/Abstract]	
6	Adalimumab[MeSH Major Topic]	
7	adalimumab[Title/Abstract] OR Humira*[Title/Abstract] OR "ABP 501"[Title/Abstract]	
8	tofacitinib[nm]	
9	tofacitinib[Title/Abstract] OR Xeljanz*[Title/Abstract] OR CP-690-550[Title/Abstract] OR CP-690550[Title/Abstract] OR CP690,550[Title/Abstract] OR CP690550[Title/Abstract]	
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[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Guideline[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] OR Meta-Analysis[Publication Type]	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
14	case report[Title] OR review[Title] OR meta-analysis[Title] OR animal[Title]	
15	#12 NOT (#13 OR #14)	Endeligt resultat

Feltkoder:

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

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	(upadacitinib OR Rinvoq* OR ABT494 OR "ABT 494"):ti,ab,kw	Termer for lægemidler
5	(adalimumab OR Humira*):ti,ab,kw	
6	(tofacitinib OR tasocitinib or Xeljanz* OR Jaquinus* OR "CP 690 550" OR "CP 690550" OR "CP690,550" OR CP690550):ti,ab,kw	
7	#4 OR #5 OR #6	Kombination af indikation og lægemidler
8	#3 AND #7	
9	("conference abstract" OR review OR meta-analysis):pt	
10	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	Irrelevante publikationstyper til eksklusion
11	NCT*:au	
12	#9 OR #10 OR #11	
13	#8 NOT #12	
14	Embase:an NOT Pubmed:an	Identifikation af poster, der kommer fra Embase
15	#13 AND #14 (Limit til Trials)	Endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

so: source

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type