

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ixekizumab til behandling af psoriasisartrit

Handelsnavn	Taltz
Generisk navn	Ixekizumab
Firma	Eli Lilly
ATC kode	L04AC
Virkningsmekanisme	Immunhæmmende middel. Rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 17A.
Administration/dosis	Gives subkutan, dosis på 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis gives en startdosis på 160 mg, derefter 80 mg hver 2. uge i 12 uger og derefter 80 mg hver 4. uge.
EMA Indikation	Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD)
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	25. april 2018 25. april 2018 18351 1.0
Fagudvalget og sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen findes i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ixekizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	6
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?	7
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?	8
3.5	Valg af effektmål.....	8
3.5.1	Kritiske effektmål.....	10
3.5.2	Vigtige effektmål	10
3.5.3	Mindre vigtige effektmål	11
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	14
6	Andre overvejelser	15
7	Referencer	16
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17

Forkortelser

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ARR	Absolut Risiko Reduktion
CI	<i>Confidence Interval</i> eller Konfidensinterval
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DRS	Dansk Reumatologisk Selskab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>EMAs Public Assessment Report</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
GRADE	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR	Hazard Ratio
mTSS	<i>modified Total Sharp Score</i>
MTX	Methotrexat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PsA	Psoriasisartrit
RR	Relativ Risiko
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ixekizumab som standardbehandling til psoriasisartrit (PsA). 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 ixekizumab modtaget den 27. februar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ixekizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ixekizumab og komparator 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.

2 Baggrund

PsA er en kronisk inflammatorisk ledsygdom, der ofte (men ikke nødvendigvis) optræder sammen med den kroniske hudsygdom psoriasis [1]. Patogenesen er en T-celle medieret inflammation af leddenes synovialmembraner, som også kan være rettet mod rygsøjlen og senernes vedhæftning til knoglerne. Sygdommen betragtes som multifaktoriel og er betinget af både genetiske og miljømæssige faktorer [2].

PsA kan således både manifestere sig ved inflammation i perifere led og i rygsøjlen, og der kan desuden optræde ekstra-artikulære symptomer som inflammation i senetilhæftninger (entesit), hævede fingre eller tæer (daktylit) og negledystrofi [3]. Patienterne kan også have betændelse i øjets regnbue- og årehinde (uveitis) eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det kan være vanskeligt at skelne diagnostisk mellem PsA, reumatoid artrit og spondylartrit af anden art.

I den nationale behandlingsvejledning for PsA fra Dansk Reumatologisk Selskab beskrives, at der mangler validerede kliniske diagnosekriterier for PsA, men at der er udviklet klassifikationskriterier, som kan benyttes som støtte. Diagnosen stilles på baggrund af objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud, sammen med serologi og biokemi [3].

Prævalensen er svær at estimere grundet manglen på klare diagnostiske kriterier, men den estimeres at være på 0,1 %. Det skønnes, at op til ca. 15 % af patienter med psoriasis udvikler PsA [3]. Sygdommen debuterer oftest i alderen 40-50 år og prævalensen er ens for mænd og kvinder.

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med artrit er dels smertelindrende, dels sygdomsmodificerende. Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* eller DMARDs) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (under 5 led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat (MTX) ofte er førstevalg i dansk klinisk praksis [3]. Flere andre konventionelle DMARDs kan anvendes alene eller i kombinationen, men generelt er der manglende evidens for behandlingseffekt [3].

Ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, evt. i kombination med lokal steroidbehandling i afficerede led [1], kan biologisk behandling indledes. Kriterierne for at indlede biologisk behandling omfatter sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [3].

På nuværende tidspunkt benyttes TNF-alfa hæmmerne infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Desuden benyttes ustekinumab, som er et monoklonalt antistof mod interleukin 12 og interleukin 23, samt secukinumab, der er et monoklonalt antistof mod interleukin 17A.

De nuværende lægemiddelrekommandationer har separate behandlingskaskader for patienter med nuværende og tidligere uveitis eller kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

2.2 Ixekizumab

Ixekizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 17A. Interleukin 17A er et pro-inflammatorisk cytokin produceret af T-hjælper celler, som tiltrækker immunforsvarets celler. Interleukin 17A fremmer inflammation i samspil med bl.a. Tumor Necrosis Factor (TNF) og interleukin 1 og menes at spille en rolle i flere autoimmune sygdomme, deriblandt psoriasis.

Ixekizumab blev i 2016 godkendt af EMA til behandling af moderat til svær plaque psoriasis og blev i 2017 godkendt til PsA [4].

Den anbefalede dosering er en startdosis på 160 mg og derefter 80 mg hver 4. uge for patienter med PsA. For patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis anbefales en startdosis på 160 mg, og derefter 80 mg hver 2. uge op til uge 12, hvorefter en dosis på 80 mg gives hver 4. uge.

Ixekizumab gives som subkutan injektion, og patienter kan oplæres i at selvadministrere behandlingen, hvis det skønnes forsvarligt af behandlende læge. Hver injektionssprøjte indeholder 80 mg.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Følgende opdeling af patientpopulationer og komparatorer benyttes i denne vurdering:

	Bionaive (patienter der ikke har modtaget biologisk behandling tidligere)	Bioerfarne (patienter der tidligere har modtaget biologisk behandling)
Patienter med PsA	Klinisk spørgsmål 1 Komparator er adalimumab	Klinisk spørgsmål 2 Komparator er secukinumab
Patienter med PsA og moderat til svær plaque-psoriasis	Klinisk spørgsmål 3 Komparator er adalimumab	Klinisk spørgsmål 4 Komparator er secukinumab

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Population

Patienter med PsA **uden** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg.

Komparator

Adalimumab i den anbefalede dosis (subkutan injektion á 40 mg hver 14. dag).

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [5], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab og secukinumab, der alle anbefales som 1. linjebehandlinger.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Population

Patienter med PsA **uden** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som tidligere har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab 80 mg hver 4. uge efter startdosis på 160 mg.

Komparator

Secukinumab i den anbefalede dosis til bioerfarne patienter (subkutan injektion á 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt) er valgt som komparator, da dette lægemiddel har tilsvarende virkningsmekanisme som ixekizumab (IL-17A-hæmmer) og er anbefalet i 2. linje efter bl.a. en række TNF-hæmmere.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bionaive patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Population

Patienter med PsA **med** moderat til svær plaque psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab med startdosis på 160 mg. Derefter 80 mg hver 2. uge til uge 12 og dernæst 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Adalimumab i den anbefalede dosis (subkutan injektion á 40 mg hver 14. dag).

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [5], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab og secukinumab, der begge anbefales som 1. linjebehandlinger [1].

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ixekizumab til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Population

Patienter med PsA **med** moderat til svær psoriasis, som opfylder kriterierne for biologisk behandling, og som tidligere har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Ixekizumab med startdosis på 160 mg. Derefter 80 mg hver 2. uge til uge 12 og dernæst 80 mg hver 4. uge.

Komparator

Secukinumab i den anbefalede dosis til bioerfarne patienter (subkutan injektion á 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt) er valgt som komparator, da dette lægemiddel har tilsvarende virkningsmekanisme som ixekizumab (IL-17A-hæmmer), er anbefalet som 1. linje 2. valg efter infliximab (TNF-hæmmer) [1].

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. 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.

Fagudvalget har i sit valg af effektmål tilstræbt konsistens med de relevante effektmål, måleenheder og mindste klinisk relevante forskelle for vurderinger af lægemidler til reumatoid artrit (jf. protokollen for sarilumab til reumatoid artrit). Dette er suppleret med et effektmål for hudaffektion, hvor PASI75 er valgt. Her er valgt samme mindste klinisk relevante forskel som for vurdering af lægemidler til psoriasis (jf. protokoller for guselkumab og brodalumab til psoriasis)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
American College of Rheumatology respons (ACR50)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel Patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne.
Modified Total Sharp Score (mTSS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.
Psoriatic Area and Severity Index (PASI75) Dette effektmål indgår kun i vurderingen af klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor patienterne har PsA og moderat til svær plaque psoriasis	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
SF-36	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring	Forskel på 0.5 SD mellem grupperne
Alvorlige infektioner	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.

Table 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). Der ønskes data med opfølgningstid på 12 måneder. Såfremt disse ikke eksisterer, vil data med kortere opfølgningstid blive taget i betragtning.

Den samlede kliniske merværdi af ixekizumab baseres på en tidshorisont på 12 måneder.

3.5.1 Kritiske effektmål

American College of Rheumatology respons (ACR50)

Det primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % 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 (ixekizumab vs. komparator) på 15 procentpoint.

3.5.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål for den samlede tyngde af bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel defineres som en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne.

Behandlingsopgør grundet manglende effekt

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. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne er klinisk relevant.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Dette er inkluderet som et mål for patienternes invaliditet/funktionstab. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [6]. HAQ-DI er valgt grundet stor relevans for gigtpatienter, 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 [7].

SF-36

Fagudvalget vurderer, at kun få sygdomsspecifikke livskvalitetsmål er valideret for populationen af patienter med PsA. Derfor ønsker fagudvalget livskvalitet rapporteret på det generiske instrument SF-36. Såfremt der ikke findes data fra SF-36, kan andre instrumenter anvendes, eksempelvis global VAS. I så fald bedes ansøger redegøre for valg og validitet af instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD) [8], og fagudvalget har derfor angivet en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevant forskel.

Modified Total Sharp Score (mTTS)

Fagudvalget ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Fagudvalget ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS) som er udviklet til scoring af patienter med PsA [9]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som andel af patienter uden progression, hvor 10 procentpoint betragtes som en relevant forskel mellem grupperne.

Psoriatic Area and Severity Index PASI75

Fagudvalget ønsker at benytte et effektmål for hudaffektion på de populationer, hvor dette er relevant (klinisk spørgsmål 3 og 4). Her har fagudvalget valgt Psoriasis Area and Severity Index (PASI), som kombinerer det areal af huden, som er ramt, med alvorligheden heraf på en score fra 0 til 72, hvor 72 udtrykker maksimal sygdom. PASI75 afspejler det antal patienter, som opnår en 75 % reduktion i PASI score. Fagudvalget betragter en forskel på 15 procentpoint mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

Alvorlige infektioner

Fagudvalget finder, det er vigtigt for patienterne at undgå infektioner, hvorfor alvorlige infektioner indgår som et selvstændigt effektmål. Den mindste klinisk relevant forskel defineres som 5 procentpoint mellem grupperne.

3.5.3 Mindre vigtige effektmål

Fagudvalget har ikke defineret mindre vigtige effektmål

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 (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Søgningen skal indeholde, men ikke være begrænset til, søgetermerne i tabellerne nedenfor.

<p>[Ixezumab, Taltz]</p> <p><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, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><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></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND (der forventes at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes AND)</p>		
<p>[adalimumab, Humira]</p> <p><i>Udover 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, fx ved coformuleringer</i></p>		

Tabel 2: Litteratursøgningsstrategi for klinisk spørgsmål 1 og 3 (bionave populationer)

<p>[Ixekizumab, Taltz]</p> <p><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, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><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></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR (der forventes IKKE at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes OR)</p>		
<p>[Secukinumab, Cosentyx]</p> <p><i>Udover 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, fx ved coformuleringer</i></p>		

Tabel 3: Litteratursøgningsstrategi for klinisk spørgsmål 2 og 4 (bioerfarne populationer)

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 studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, 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 Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx 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 ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt 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 kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige 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 (eksempelvis SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke-alvorlige 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) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-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. Medicinrådet 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 per 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 syntesemethode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Ansøger bedes i den endelige ansøgning redegøre for figuren over forløbet af ACR20, 50 og 70 under behandling med ixekizumab mellem 12 og 24 uger (i den foreløbige ansøgning). Fagudvalget ønsker en redegørelse for dykket i effekt indenfor dette tidsrum.

7 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, SKov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
4. Eli Lilly. Foreløbig ansøgning for Ixekizumab til psoriasisartrit. 2018;
5. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2017.
6. 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.
7. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1337–42.
8. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
9. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:55–9.

8 Bilag 1: 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
<i>Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Syddanmark
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