

Medicinrådets vurdering vedrørende filgotinib til behandling af kronisk leddegigt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	109576
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	4
2.	Begreber og forkortelser	6
3.	Introduktion	8
3.1	Kronisk leddegigt	8
3.2	Filgotinib	9
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode	10
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	24
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.2.1	Litteratur	25
5.2.2	Databehandling og analyse.....	27
5.2.3	Evidensens kvalitet	28
5.2.4	Effektestimater og kategorier	28
5.2.5	Fagudvalgets konklusion	33
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	33
5.3.1	Litteratur	33
5.3.2	Databehandling og analyse.....	37
5.3.3	Evidensens kvalitet	38
5.3.4	Effektestimater og kategorier	39
5.3.5	Fagudvalgets konklusion	47
5.4	Klinisk spørgsmål 4.....	48
5.4.1	Litteratur	48
5.4.2	Evidensens kvalitet	48
5.4.3	Effektestimater og kategorier	48
5.4.4	Fagudvalgets konklusion	48
6.	Andre overvejelser	49
7.	Relation til behandlingsvejledning	49
8.	Referencer	50



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	52
10. Versionslog.....	54
11. Bilag	55
Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	55
Bilag 2: GRADE.....	59

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2021



1. Medicinrådets konklusion

Filgotinib er blevet vurderet til fire patientpopulationer med moderat til svær kronisk leddegigt, hvor konventionel syntetisk behandling (csDMARD) enten har haft utilstrækkelig effekt eller ikke er tolereret. Det gælder for:

- Filgotinib i kombination med methotrexat (MTX) til patienter i MTX-behandling:
 - som ikke tidligere har modtaget biologisk/targeteret syntetisk behandling (b/tsDMARDs)
 - som tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling.
- Filgotinib som monoterapi til patienter, hvor csDMARD-behandling ikke er en mulighed, og:
 - hvor patienterne ikke tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling
 - hvor patienterne tidligere har modtaget b/tsDMARDs-behandling.

Til alle patientpopulationer vurderer Medicinrådet, at der ikke er forskel mellem behandlingseffekten af filgotinib og den behandling, patienterne i den relevante population modtager i dag. Imidlertid er der rejst bekymring vedrørende påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader ved behandling med filgotinib. Derfor vurderer Medicinrådet samlet, at filgotinib har en **negativ værdi** for patienter med moderat til svær kronisk leddegigt.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
bDMARD:	<i>Biologisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CCP:	<i>Citric Citrullinated Peptide</i>
CI:	Konfidensinterval
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	<i>Konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DANBIO:	Dansk Reumatologisk Database
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAS:	<i>Full analysis set</i>
GRADE:	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HAQ-DI:	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
JAK:	Janus kinase
mTSS:	<i>Modified Total Sharp Score</i>
MTX:	Methotrexat
NA:	Ikke tilgængeligt (<i>not available</i>)
NSAID:	Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



RF:	<i>Rheumatoid Factor</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SJC66:	<i>Swollen Joint Count in 66 joints</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TJC68:	<i>Tender Joint Count in 68 joints</i>
TNF:	Tumor nekrosis faktor
tsDMARD:	Targeteret syntetisk <i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
TSS:	<i>Total Sharp Score</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af filgotinib til moderat til svær kronisk leddegigt er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Gilead Sciences. Medicinrådet modtog ansøgningen den 21. december 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?
2. Hvilken værdi har filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?
3. Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?
4. Hvilken værdi har filgotinib som monoterapi sammenlignet med etanercept som monoterapi for behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt?

3.1 Kronisk leddegigt

Kronisk leddegigt er en systemisk og fremadskridende sygdom [1], der er karakteriseret ved betændelse i led og lednære strukturer, hvilket kan medføre leddestruktion. De vigtigste symptomer er ledhævelser og ledsmerter, der medfører nedsat funktionsevne. For en betydelig del af patienterne er funktionsevnen nedsat i en sådan grad, at de bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre symptomer fra andet end led, bl.a. hjertekarsygdomme. Kronisk leddegigt er forbundet med øget dødelighed, især pga. hjertekarsygdomme, åreforsnævring og lungeinvolvering. Der er mange forskellige årsager, som spiller sammen ved udvikling af kronisk leddegigt, 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, blodprøver (autoimmun serologi og akutfase respons), og hvor længe symptomerne har varet.

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



3.2 Filgotinib

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

Filgotinib administreres oralt 200 mg én gang dagligt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har givet filgotinib følgende indikation: *Jyseleca er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, som har opnået utilstrækkelig respons på, eller som er intolerante for et eller flere disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD'er). Jyseleca kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat (MTX).*

Filgotinib har ikke andre indikationer.

3.3 Nuværende behandling

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

Methotrexat (MTX), en konventionel syntetisk DMARD (csDMARD), er førstevalg ved opstart af behandling med DMARDs. Hvis MTX ikke har tilfredsstillende effekt, bliver det kombineret med andre csDMARDs, typisk Salazopyrin og hydroxychloroquin (triplebehandling). Hvis patienten heller ikke her opnår lav sygdomsaktivitet/remission, er næste behandlingsmulighed biologisk behandling med antistoffer (bDMARDs) eller targeteret syntetisk behandling med små molekyler (tsDMARDs), enten i kombination med MTX (kombinationsbehandling) eller som monoterapi. De biologiske DMARDs kan opdeles i tumor nekrosis faktor (TNF)-hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer (rituximab, tocilizumab, sarilumab, abatacept og anakinra). Dertil kommer de targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs) (baricitinib og tofacitinib).

I DANBIO var der ved udgangen af 2019 registreret ca. 24.800 patienter i behandling for kronisk leddegigt, hvoraf ca. 6.100 var i behandling med bDMARDs/tsDMARDs [4]. De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs/tsDMARDs. For nogle patienter er behandling med csDMARDs ikke en mulighed pga. toksicitet og intolerans. Her vil bDMARDs/tsDMARDs monoterapi være eneste mulige behandling. Et studie fra 2015 baseret på data fra DANBIO [6] viser, at 19 % af patienterne med kronisk leddegigt var i bDMARDs/tsDMARDs monoterapi (ca. 1.100 patienter). Af disse var 70 % (ca. 770 patienter) initieret på monoterapi med



bDMARDs, og ca. 30 % (ca. 330 patienter) havde tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

Antallet af patienter med kronisk leddegigt i behandling med bDMARDs/tsDMARDs er således stigende med en gennemsnitlig stigning på ca. 250 patienter pr. år siden 2010 [7–10]. Der er før 2010 beskrevet en stigning på ca. 500 behandlingsnaive patienter pr. år [11], og det skønnes, at det egentlige tal ligger et sted imellem 250 og 500.

Fagudvalget anslår, at 10-15 % af patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs vil skifte præparat i løbet af et år, hvilket hovedsageligt skyldes mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger. Det vil sige, at omkring 700 patienter i behandling med bDMARDs/tsDMARDs i 2018 vil have skiftet lægemiddel i løbet af et år.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af filgotinib til behandling af kronisk leddegigt beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 1. Det kliniske spørgsmål er:

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

Ansøgningen baserer sig på det ene studie, FINCH 1, der er angivet i protokollen (tabel 1). Studiet er endnu ikke publiceret, men studiets design, metoder og primære resultater er beskrevet i filgotinibs EPAR (European Public Assessment Report) [12] og i den endelige ansøgning for filgotinib. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for filgotinib [12,13] og adalimumab [14] som datagrundlag i ansøgningen.



FINCH 1

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med placebo eller adalimumab i kombination med MTX hos patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods MTX-behandling. Næsten alle patienterne er biologisk behandlingsnaive.

Patienterne blev randomiseret 3:3:2:3 til filgotinib 200 mg dagligt (n = 475), filgotinib 100 mg dagligt (n = 480), adalimumab 40 mg/ml subkutant hver 2. uge (n = 325) eller placebo (n = 475), mens de fortsatte på MTX. Randomiseringen var bl.a. stratificeret efter geografi og tidligere behandling med bDMARDs. Studiet kørte over 52 uger med en planlagt ublind analyse ved uge 24 efterfulgt af en ekstensionsperiode til uge 52. Patienter, der ikke var stoppet med behandlingen undervejs, kunne efter de 52 uger fortsætte i behandling i FINCH 4-studiet, som er et langtidsextensionsstudie. Ved manglende effekt ved uge 14 stoppede patienterne behandlingen og skiftede til standardbehandling, som blev bestemt af investigator. Ved uge 24 blev alle patienter i placeboarmen randomiseret på ny 1:1 til filgotinib 200 mg eller 100 mg i kombination med MTX. Patienter, der herefter ikke opnåede effekt, stoppede med behandlingen og skiftede til standardbehandling.

Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var American College of Rheumatology 20 % response (ACR20) ved uge 12. Sekundære effektmål af relevans er ACR50 (50 % respons), livskvalitet målt ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), *modified Total Sharp Score* (mTSS), ophør af behandling pga. manglende effekt og sikkerhed.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Fuldtekstartikel er endnu ikke publiceret EPAR	FINCH 1	NCT02889796	Biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt	Filgotinib + MTX vs. adalimumab + MTX

Tabel 2 lister baselinekarakteristika for patientpopulationen i FINCH 1-studiet for patienter i de relevante behandlingsarme.



Tabel 2. Baselinekarakteristika*

	Filgotinib 200 mg + MTX	Adalimumab + MTX
Kvinder, antal (%)	379 (79,8 %)	266 (81,8 %)
Sygdomsvarighed, år	7,3 (7,4)	8,0 (7,4)
Alder, år	52 (12,8)	53 (12,9)
Tidligere behandling med bDMARDs, antal (%)	17 (3,6 %)	8 (2,5 %)
SJC66	15 (8,5)	16 (8,4)
TJC68	25 (13,5)	24 (13,2)
RF- + anti-CCP-positive, antal (%)	331 (69,7)	219 (67,4)
DAS28-CRP	5,8 (8,9)	5,7 (0,9)
HAQ-DI	1,59 (0,61)	1,59 (0,60)
TSS	NA	NA

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit \pm SD, medmindre andet er specificeret. SJC66 = *Swollen joint count in 66 joints* (antal hævede led ud af 66 led), TJC68 = *Tender joint count in 68 joints*, RF = *Rheumatoid factor*, CCP = *Citric citrullinated peptide*, DAS28-ESR = *Disease Activity Score 28 – C-reactive protein value*, TSS = *Total Sharp Score/van der Heijde score*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, NA = ikke tilgængelig.

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme, og at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog, at hhv. 3,6 % og 2,5 % af patienterne i de to arme tidligere har modtaget biologisk behandling, mens det kliniske spørgsmål omfatter biologisk behandlingsnaive patienter, dvs. patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med bDMARDs eller tsDMARDs. Fagudvalget vurderer, at denne forskel kan underestimere behandlingseffekten en smule. Da det imidlertid gælder for begge studiearme, finder fagudvalget, at det ikke er af betydning for vurderingen af den kliniske værdi.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX med data fra FINCH 1-studiet. Ansøger har indsendt data for alle effektmål efter 52 ugers opfølgningstid.



Den direkte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget og sekretariatet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den direkte sammenligning:

- Resultater for samtlige effektmål er data-on-file og stammer fra studiets fortrolige *Clinical Study Report (CSR)* (dog fremgår resultatet for effektmålet ACR50 også af filgotinibs produktresumé [13]). Medicinrådet har vurderet, at beskrivelsen af studiets design i hhv. filgotinibs EPAR og den endelige ansøgning er fyldestgørende. På den baggrund accepterer Medicinrådet, jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelsen af upublicerede data, at resultaterne stammer fra data-on-file.
- Data stammer fra alle randomiserede patienter i filgotinib- og adalimumab-armen (*Full Analysis Set (FAS)*). Under studiet kunne patienter stoppe behandling ved manglende effekt og skifte over til standardbehandling (se beskrivelse af studiet i afsnit 5.1.1). I studieperioden skiftede 29 patienter ud af 475 (6,1 %) fra filgotinib til standardbehandling pga. manglende effekt, hvilket var tilfældet for 14 patienter ud af 325 (4,3 %) behandlet med adalimumab. Ansøger har ikke opgjort, hvilken standardbehandling patienterne skiftede til. Det betyder, at der er en vis usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af den rapporterede effektforskel, da patienterne ikke nødvendigvis under hele opfølgningstiden modtog den intervention, de blev randomiseret til ved studiestart. Da relativt få patienter i de to arme skiftede behandling pga. manglende effekt, vurderer fagudvalget, at denne usikkerhed påvirker effektforskellen i mindre grad.
- Ansøger har leveret data på *modified Total Sharp Score (mTSS)* fremfor TSS, hvilket fagudvalget vurderer er acceptabelt. Der blev ikke foretaget *missing data imputation*, hvilket betyder, at kun observerede værdier (dvs. kun fra patienter, hvor der foreligger data) indgik i analyserne. Dette medfører, at der indgår færre patienter i analyserne, end der blev randomiseret til de to behandlingsarme.
- Ansøger har leveret data på HAQ-DI fra *Full Analysis Set (FAS)*-populationen. Dog blev patienter med HAQ-DI < 0,22 ekskluderet fra analyserne, hvilket medfører, at der indgår færre patienter i analyserne, end der blev randomiseret til de to behandlingsarme. Fagudvalget vurderer, at dette er acceptabelt, da det drejer sig om relativt få patienter (16 patienter i filgotinib-armen og 9 patienter i adalimumab-armen).

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).



Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og ophør grundet manglende effekt* indeholder mulighed for både positive og negative konklusioner).

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 – filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX til behandlingsnaive patienter

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
American College of Rheumatology 50 % response (ACR50)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Kritisk	3,5 %-point [-3,2; 11,1]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,06 [0,95; 1,19]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (5 %-point)	Kritisk	-0,1 %-point [-3,6; 3,1]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,99 [0,55; 1,77]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (5 %-point)		-0,3 %-point [-3,0; 2,3]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,89 [0,36; 2,00]	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (10 %-point)	Vigtig	1,8 %-point [-1,5; 4,9]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,42 [0,76; 2,64]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
Total Sharp Score (TSS) efter minimum 12 måneder	Andel patienter uden progression (10 %-point)	Vigtig	5,2 %-point [-0,3; 11,1]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,06 [1,00; 1,14]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi



Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Vigtig	5,7 %-point [-0,7; 12,7]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,08 [0,99; 1,18]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
--	--	--------	-----------------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------------	--------------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Ingen dokumenteret merværdi

Kvalitet af den samlede evidens Lav

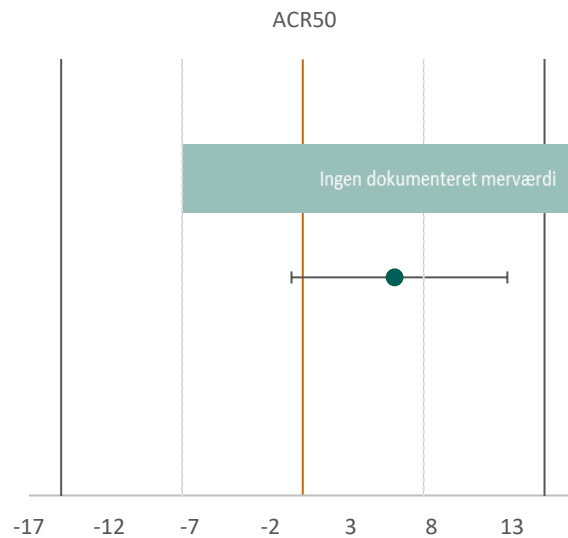
CI = Konfidensinterval, RR = Relativ risiko



ACR50

Effekt målet ACR50 er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det er det primære mål for effekt på sygdomsaktivitet. ACR50 er defineret som 50 %'s forbedring i både ømme og hævede led samt 50 %'s forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem domæner: patientens overordnede vurdering af, hvor meget gigten som helhed påvirker hverdagen (*Visual Assessment Scale* (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet (VAS doctor), HAQ-DI-score, som måler patientens funktionsniveau, og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget finder, at en 50 %'s forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkelig for at definere respons, hvorimod en 20 %'s forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

296 ud af 475 patienter (62,3 %) opnåede ACR50 ved uge 52 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 192 ud af 325 patienter (59,1 %) i adalimumab-armen.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ACR50. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor. Punktestimatet på 3,5 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet ACR50.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet ACR50.



Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet ACR50, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.

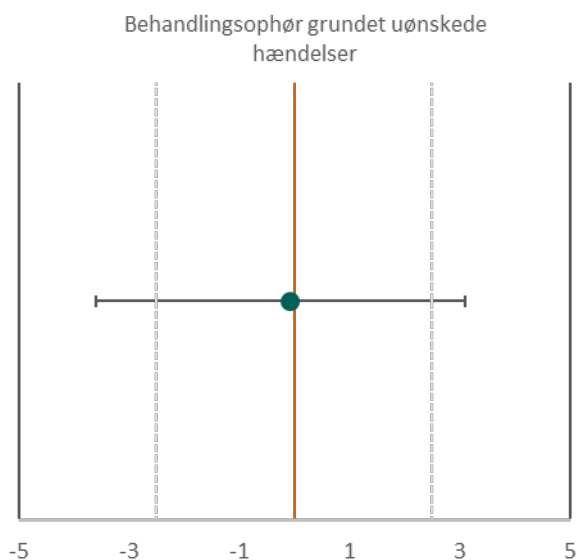
Bivirkninger

Effektmålet bivirkninger er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen. Effektmålet er delt op på tre delmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

26 ud af 475 patienter (5,5 %) havde ved uge 52 ophørt behandlingen grundet uønskede hændelser i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 18 ud af 325 patienter (5,5 %) i adalimumab-armen.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor. Punktestimatet på -0,1 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Usikkerheden ved resultaterne er dermed for stor, hvilket medfører, at den foreløbige værdi af filgotinib vedr. deleffektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

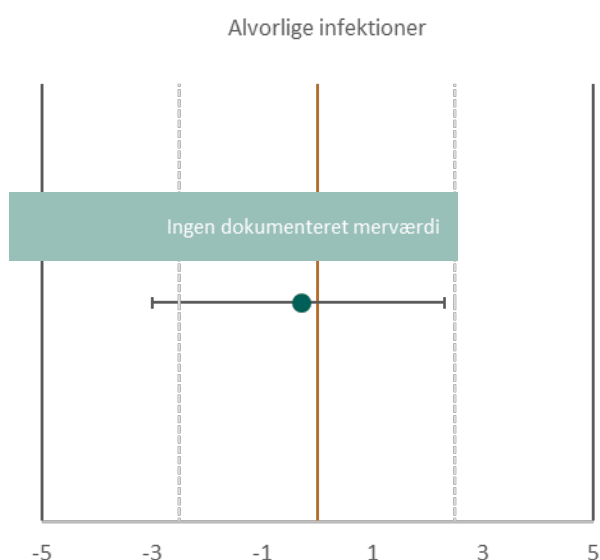


Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffektområdet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner er et relevant delmål, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, idet de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression.

13 ud af 475 patienter (2,7 %) havde ved uge 52 haft en alvorlig infektion i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 10 ud af 325 patienter (3,1 %) i adalimumab-armen.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige infektioner. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor. Punktestimatet på 0,3 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. deeffektområdet alvorlige infektioner.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffektområdet alvorlige infektioner.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for filgotinib og adalimumab tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [13,14], hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende kliniske studier.



Filgotinib

De hyppigst indberettede bivirkninger er kvalme (3,5 %), øvre luftvejsinfektioner (3,3 %), urinvejsinfektioner (1,7 %) og svimmelhed (1,2 %). Den hyppigste alvorlige bivirkning er lungebetændelse. Der er også rapporteret om infektioner, som kan opstå, når immunforsvaret er svækket (opportunistiske infektioner), herunder tuberkulose, svampeinfektion i mund/spiserør (øsofageal candidiasis), gærsvampeinfektion (cryptokokkose) og herpes zoster. Øvrige bivirkninger af særlig interesse, som fremhæves i produktresuméet og risikostyringsplanen, inkluderer malignitet, hæmatologiske anomalier, forhøjede lipider, kardiovaskulær risiko og venøs tromboemboli (VTE) [13]. Fagudvalget bemærker, at patienter med kronisk leddegigt har en risiko for hjertekarsygdom på niveau med type 2-diabetes-patienter, hvorfor filgotinibs bivirkningsprofil med øget risiko for forhøjede lipider, kardiovaskulær risiko og VTE er bekymrende. I filgotinibs EPAR er det desuden fremhævet, at det kliniske studieprogram har vist, at der er højere incidensrate for død ved behandling med 200 mg filgotinib sammenlignet med adalimumab, men at der er tale om få tilfælde. EMA konkluderer, at det er svært at vurdere relevansen af denne observation, da forskellen mellem de forskellige behandlingsgrupper er lille og ikke statistisk signifikant [12].

Der er i dyreforsøg blevet observeret nedsat fertilitet samt irreversibel nedsat spermatogenese og histopatologiske virkninger på hanlige kønsorganer. Filgotinibs potentielle virkning på sædproduktion og mandlig fertilitet hos mennesker kendes ikke på nuværende tidspunkt. I filgotinibs produktresumé fremhæves denne potentielle bivirkning i risikostyringsplanen, som bør drøftes med mandlige patienter inden initiering af behandling [13]. Derudover kan filgotinib forårsage fosterskader, baseret på fund hos dyr, og derfor er filgotinib kontraindiceret under graviditet, og kvinder i den fertile alder bør benytte sikker kontraception [13]. To igangværende studier, MANTA og MANTA-RAY, undersøger toksiciteten af behandling med 200 mg filgotinib på mænds fertilitet nærmere. Fagudvalget er bekendt med, at FDA ikke har godkendt filgotinib, bl.a. på baggrund af den potentielle påvirkning af mandlig fertilitet, og finder, at en mulig irreversibel påvirkning af mandlig fertilitet giver anledning til bekymring. Fagudvalget anerkender imidlertid EMAs afgørelse og håndtering af denne potentielle bivirkning som beskrevet i produktresuméet.

Adalimumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger er øvre luftvejsinfektioner, reaktioner på injektionsstedet (udslæt (erytem), kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte. Ved brug af adalimumab er der rapporteret om dødelige og livstruende infektioner (inkl. blodforgiftning, opportunistiske infektioner og tuberkulose), hepatitis B-reaktivering og leverenzymforhøjelse. Dertil kan en øget risiko for malignt melanom og non-melanom hudkræft ikke udelukkes. Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske (blodmangel, leukopeni, pancytopeni), neurologiske (Guillain-Barrés syndrom) og autoimmune reaktioner. Sjældne bivirkninger er bl.a. tarmperforation, lungefibrose, Stevens-Johnsons syndrom og dissemineret sklerose [14].



Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget fremhæver, at der ved behandling med filgotinib er rejst bekymring om irreversibel påvirkning af mandlig fertilitet og potentiel risiko for fosterskader, baseret på fund i dyr. Derfor finder fagudvalget, at mænd med ønske om børn ikke bør tilbydes behandling med filgotinib, og at kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception.

Fagudvalget bemærker, at der for JAK-hæmmeren tofacitinib er en øget risiko for VTE og risiko for alvorlige infektioner hos patienter > 65 år, hvilket giver anledning til bekymring hos ældre patienter med komorbiditet [15]. Det er imidlertid usikkert, om der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere, og dermed om samme risiko vil gøre sig gældende for filgotinib.

Udover ovenstående fremhævede forskelle finder fagudvalget, at filgotinib og adalimumab har sammenlignelige bivirkningsprofiler hvad angår sværhedsgrad og håndtering.

Samlet for effektmålet bivirkninger

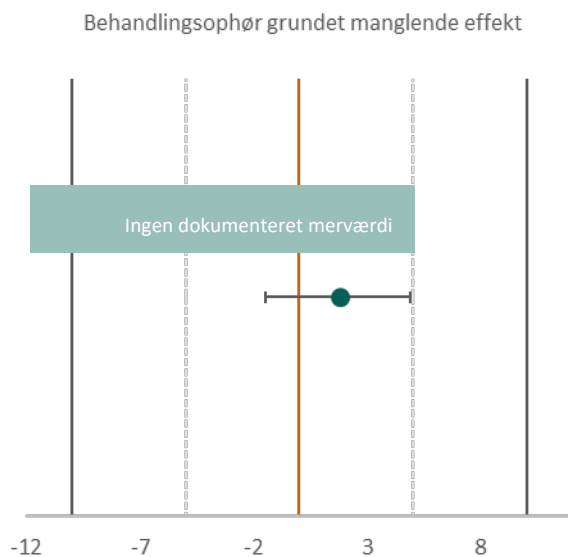
Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at filgotinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Både den absolutte og relative effektforskel for delmålet *andel patienter, der oplever uønskede hændelser* samt den absolutte forskel for delmålet *andel patienter, der oplever alvorlige infektioner* kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder pga. usikkerhed ved resultaterne. Fagudvalget understreger, at de absolutte forskelle ikke er af klinisk betydning, da de ligger under de mindste klinisk relevante forskelle.

Imidlertid udtrykker fagudvalget bekymring om påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader ved behandling med filgotinib. Derfor finder fagudvalget, at mænd med ønske om børn ikke bør tilbydes behandling med filgotinib, og at kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception.

Behandlingsophør grundet manglende effekt

Dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. En belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

29 ud af 475 patienter (6,1 %) havde ophørt behandlingen grundet manglende effekt ved uge 52 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 14 ud af 325 patienter (4,3 %) i adalimumab-armen.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet manglende effekt. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor. Punktestimatet på 1,8 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

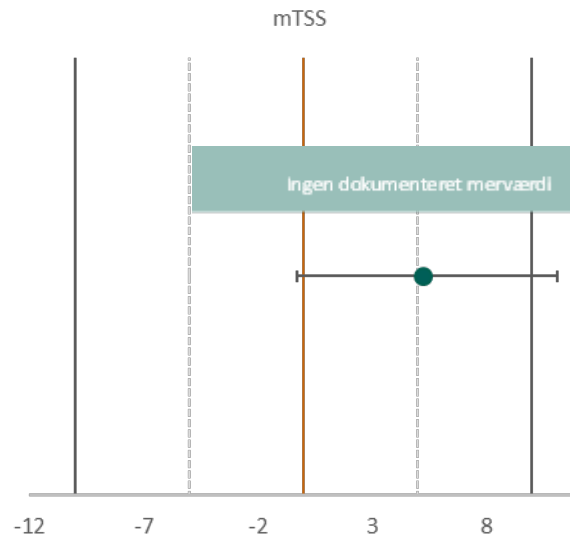
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.

Total Sharp Score (TSS)

Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål efter minimum 12 måneders opfølgning, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression.

365 ud af 417 patienter (87,5 %) havde ikke haft radiologisk progression målt ved mTSS ved uge 52 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 225 ud af 273 patienter (82,4 %) i adalimumab-armen.



Figur 5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for mTSS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 5 ovenfor. Punktestimatet på 5,2 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet TSS.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet TSS.

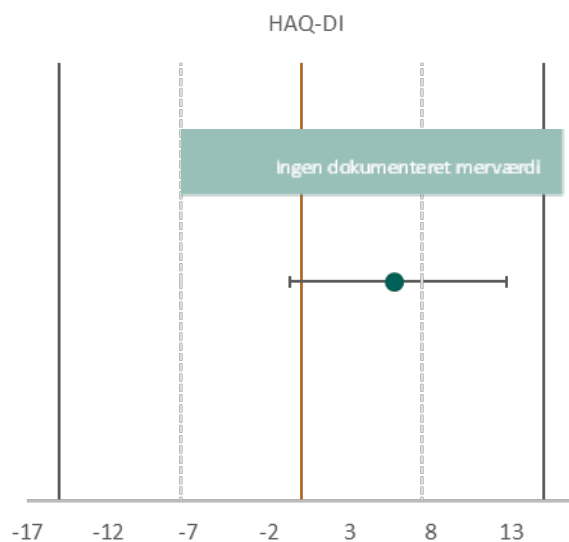
Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet TSS, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.

HAQ-DI

HAQ-DI er et mål for patienternes funktionsniveau. Da kronisk leddegigt kan medføre betydeligt funktionstab, kan HAQ-DI i denne sammenhæng afspejle livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret til leddegigt [16]. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg. HAQ-DI scorer på en skala fra 0 til 3, hvor 0 angiver "uden besvær", og 3 angiver "kan ikke udføre". En klinisk signifikant ændring er defineret som et fald eller en forbedring i HAQ-DI-score på $\geq 0,22$ fra baseline [17].



348 ud af 459 patienter (75,8 %) havde opnået en klinisk signifikant forbedring målt ved HAQ-DI ved uge 52 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 222 ud af 316 patienter (70,3 %) i adalimumab-armen.



Figur 6. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for HAQ-DI. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 6 ovenfor. Punktestimatet på 5,7 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet HAQ-DI.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har filgotinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet HAQ-DI.

Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet HAQ-DI, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at filgotinib i kombination med MTX til biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX.



Fagudvalgets konklusion er foretaget på baggrund af de aggregerede merværdier for de enkelte effektmål. Her ses det, at samtlige effektmål indikerer, at der ikke kan påvises en klinisk effektforskel mellem de to behandlinger.

Imidlertid udtrykker fagudvalget bekymring vedr. påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader. Derfor finder fagudvalget, at den samlede konklusion ikke omfatter mænd med ønske om børn og kvinder med aktuelt graviditetsønske.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 2. Det kliniske spørgsmål er:

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og fundet én fuldtekstartikel (med data fra FINCH 2-studiet), der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklen omhandler et klinisk studie for filgotinib (FINCH 2) [18]. Ansøger har ikke fundet litteratur vedrørende komparatoren adalimumab, der kan bruges til sammenligning med FINCH 2-studiet.

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for filgotinib [12,13] og adalimumab [14].

FINCH 2

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af filgotinib i kombination med csDMARD(s) sammenlignet med placebo i kombination med csDMARD(s) hos patienter med moderat til svær kronisk leddegigt, der havde oplevet manglende respons eller intolerance af mindst én bDMARD. Patienterne er således biologisk behandlingserfarne.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til filgotinib 200 mg dagligt (n = 147), filgotinib 100 mg dagligt (n = 153) eller placebo (n = 148), mens de fortsatte behandling med csDMARDs. Randomiseringen var bl.a. stratificeret efter geografi og antallet af bDMARDs, som patienten tidligere havde modtaget (< 3 eller ≥ 3). Studiet kørte over 24 uger. Patienter, der ikke var stoppet med behandlingen undervejs, kunne efter de 24 uger fortsætte i behandling i FINCH 4-studiet, som er et langtidskstensjonsstudie. Ved manglende effekt ved uge 14 stoppede patienterne behandlingen og skiftede til standardbehandling.

Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var American



College of Rheumatology 20 % response (ACR20) ved uge 12. Sekundære effektmål af relevans er ACR50, livskvalitet målt ved HAQ-DI, ophør af behandling pga. manglende effekt og sikkerhed.

Tabel 4. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Genovese et al. 2019 [18] EPAR [12]	FINCH 2	NCT02873936	Biologisk behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt	Filgotinib + csDMARDs vs. placebo + csDMARDs

Tabel 5 lister baselinekarakteristika for patientpopulationen i FINCH 2-studiet.

Tabel 5. Baselinekarakteristika*

	Filgotinib 200 mg + csDMARDs	Placebo + csDMARDs
Kvinder, antal (%)	120 (81,6 %)	121 (81,8 %)
Sygdomsvarighed, år	12,6 (9,5)	12,6 (10,3)
Alder, år	56 (12,5)	56 (12,1)
Antal tidligere behandlinger med bDMARDs, antal (%)		
< 3	110 (74,8 %)	114 (77 %)
≥ 3	37 (25,2 %)	32 (23 %)
Samtidig brug af MTX, antal (%)	124 (84,4 %)	116 (78,4 %)
SJC66	18 (12,5)	17 (9,7)
TJC68	28 (16,1)	27 (15,5)
RF- + anti-CCP-positive, antal (%)	91 (61,9)	84 (56,8)
DAS28-CRP	5,9 (1,0)	5,9 (0,9)
HAQ-DI	1,70 (0,66)	1,65 (0,63)
TSS	NA	NA

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret.

SJC66 = Swollen joint count in 66 joints (antal hævede led ud af 66 led), TJC68 = Tender joint count in 68 joints, RF = Rheumatoid factor, CCP = Citric citrullinated peptide, DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 - C-reactive protein value, mTSS = modificeret Total Sharp Score/van der Heijde score, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, NA = ikke tilgængeligt.



Da der ikke foreligger noget data på komparatoren adalimumab, er der ikke grundlag for at sammenligne studiepopulationer.

Fagudvalget finder, at patientkarakteristika i FINCH 2-studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Da ansøger ikke har fundet litteratur vedrørende komparatoren adalimumab til at besvare klinisk spørgsmål 2, er der ikke indsendt komparative analyser. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere værdien af filgotinib efter Medicinrådets metoder.

Ansøger har i stedet lavet en narrativ beskrivelse af filgotinib 200 mg baseret på FINCH 2-studiet og har indsendt resultater for samtlige effektmål, undtagen TSS, ved uge 24.

Ved besvarelsen af det kliniske spørgsmål tager fagudvalget udgangspunkt i ansøgers narrative beskrivelse af data. Dertil har fagudvalget forholdt sig til, om det er muligt at ekstrapolere konklusionerne fra klinisk spørgsmål 1, der dog omhandler biologisk behandlingsnaive patienter. Dermed er vurderingen af den samlede værdi af filgotinib i kombination med MTX til biologisk behandlingserfarne patienter baseret på den narrative beskrivelse af FINCH 2-studiedata, på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 og på fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

Fagudvalget og sekretariatet ønsker at fremhæve følgende vedrørende den narrative beskrivelse og sammenligning:

- Filgotinib kan kun gives i kombination med MTX i henhold til EMA-indikationen og ikke i kombination med andre csDMARDs, som FINCH 2-studiet ellers har inddraget. I studiet modtager 15,6 % af patienterne i filgotinib-armen en anden csDMARD end MTX. Fagudvalget finder, at dette ikke er af betydning for vurderingen af den kliniske merværdi.
- Data fra FINCH 2 stammer fra alle randomiserede patienter i filgotinib-armen (*Full Analysis Set (FAS)*). Under studiet kunne patienterne stoppe behandling ved manglende effekt og skifte over til standardbehandling (se beskrivelse af studiet i afsnit 5.2.1). I studieperioden stoppede 12 patienter (8,2 %) behandling med filgotinib pga. manglende effekt. Det betyder, at der er en vis usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af den rapporterede effekt, da patienterne ikke nødvendigvis under hele opfølgningstiden modtog den intervention, de blev randomiseret til ved studiestart. Da primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis, vurderer fagudvalget dog, at usikkerheden vedr. skiftepatienter påvirker effektforskellen minimalt.



5.2.3 Evidensens kvalitet

Da der ikke foreligger nogen komparative analyser, har fagudvalget ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Vurdering af risikoen for bias i FINCH 2 fremgår af bilag 1.

Da der er tale om en narrativ beskrivelse og sammenligning, er evidensens kvalitet meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår kun data for filgotinib- og placeboarmen fra FINCH 2-studiet og dermed ingen absolutte effektforskelle. Dertil fremgår den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2. Da der ikke kan foretages komparative analyser, er det ikke muligt at kategorisere de enkelte effektmål og dermed heller ikke den samlede værdi af filgotinib.



Table 6. Resultater for klinisk spørgsmål 2 – filgotinib i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal	Aggregeret værdi for effektmålet
			FINCH 2 filgotinib 200 mg vs. placebo Uge 24	
American College of Rheumatology 50 % response (ACR50)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Kritisk	45,6 % FIL vs. 18,2 % PBO	Kan ikke kategoriseres***
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (5 %-point)	Kritisk	2,0 % FIL vs. 2,0 % PBO	Kan ikke kategoriseres***
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (5 %-point)		0,7 % FIL vs. 1,4 % PBO	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se beskrivelse nedenfor	-
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (10 %-point)	Vigtig	8,2 % FIL vs. 21,6 % PBO	Kan ikke kategoriseres***
Total Sharp Score (TSS) efter minimum 12 måneder	Andel patienter uden progression (10 %-point)	Vigtig	Ikke tilgængelig	Kan ikke kategoriseres***
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Vigtig	68,8 % FIL vs. 35,4 % PBO	Kan ikke kategoriseres***



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel på behandlingseffekten mellem filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

FIL = filgotinib, PBO = placebo, ADA = adalimumab

* Data for uge 24.

** Data for placebo er ikke tilgængelig.

*** Kategorisering er ikke mulig pga. manglende komparative analyser.



ACR50

Effektmålet ACR50 er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det er det primære mål for effekt på sygdomsaktivitet, se afsnit 5.1.4 for definition af ACR50. Fagudvalget finder, at en 50 %'s forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkelig for at definere respons, hvorimod en 20 %'s forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

I FINCH 2 havde 67 ud af 147 patienter (45,6 %) opnået ACR50 ved uge 24 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 27 ud af 148 patienter (18,2 %) i placeboarmen.

Da der ikke foreligger nogen komparative analyser mellem filgotinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet ACR50 **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX hvad angår effektmålet ACR50.

Bivirkninger

Effektmålet bivirkninger er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi bivirkninger både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen. Effektmålet er delt op på tre delmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

I FINCH 2 havde 3 ud af 147 patienter (2,0 %) ophørt behandlingen grundet uønskede hændelser ved uge 24 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 3 ud af 148 patienter (2,0 %) i placeboarmen.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner er et relevant delmål, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, idet de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression.

I FINCH 2 havde 1 ud af 147 patienter (0,7 %) haft en alvorlig infektion ved uge 24 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 2 ud af 148 patienter (1,4 %) i placeboarmen.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Se gennemgangen af bivirkningsprofiler ved klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4. Ifølge fagudvalget forventes der ikke at være forskel i bivirkninger mellem behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter. Dermed gælder de nævnte forbehold ved behandling med



filgotinib, som er fremhævet ved gennemgangen af resultaterne for klinisk spørgsmål 1, også her.

Samlet for effektmålet bivirkninger

Da der ikke foreligger nogen komparative analyser mellem filgotinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet bivirkninger **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Imidlertid udtrykker fagudvalget bekymring om påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader ved behandling med filgotinib. Derfor finder fagudvalget, at mænd med ønske om børn ikke bør tilbydes behandling med filgotinib, og at kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception.

Behandlingsophør grundet manglende effekt

Dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. En belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

I FINCH 2 havde 12 ud af 147 patienter (8,2 %) ophørt behandlingen pga. manglende effekt ved uge 24 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 32 ud af 148 patienter (21,6 %) i placeboarmen.

Da der ikke foreligger nogen komparative analyser mellem filgotinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX hvad angår effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

Total Sharp Score (TSS)

Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål efter minimum 12 måneders opfølgning, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression.

Ansøger har ikke indsendt data for TSS, da effektmålet ikke var undersøgt i FINCH 2-studiet. Den foreløbige merværdi af filgotinib vedr. effektmålet TSS kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

HAQ-DI

HAQ-DI er et mål for patienternes funktionsniveau. Da kronisk leddegigt kan medføre betydeligt funktionstab, kan HAQ-DI i denne sammenhæng afspejle livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret til leddegigt [16]. HAQ-DI er valgt fremfor et generisk instrument, idet fagudvalget vurderer, at det er af større relevans for patienter med kronisk leddegigt, og fordi det anvendes i dansk



klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg. HAQ-DI scorer på en skala fra 0 til 3, hvor 0 angiver "uden besvær", og 3 angiver "kan ikke udføre". En klinisk signifikant ændring er defineret som et fald eller forbedring i HAQ-DI-score på $\geq 0,22$ fra baseline [17].

I FINCH 2 havde 99 ud af 144 patienter (68,8 %) opnået en klinisk signifikant ændring målt ved HAQ-DI ved uge 24 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 51 ud af 144 patienter (35,4 %) i placeboarmen.

Da der ikke foreligger nogen komparative analyser mellem filgotinib og adalimumab, kan den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet HAQ-DI **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX hvad angår effektmålet HAQ-DI.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af filgotinib i kombination med MTX til biologisk behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX.

Årsagen hertil er, at der ikke foreligger data vedrørende komparator. Fagudvalget har narrativt gennemgået FINCH 2-data for filgotinib i kombination med MTX til behandlingserfarne patienter. Vurderingen af den samlede værdi er dermed baseret på denne narrative gennemgang, på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter og på fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er evidens for, at der er forskel på behandlingseffekten mellem filgotinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX.

Dog udtrykker fagudvalget bekymring vedr. påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader. Derfor finder fagudvalget, at den samlede konklusion ikke omfatter mænd med ønske om børn og kvinder med aktuelt graviditetsønske.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning til at besvare klinisk spørgsmål 3. Det kliniske spørgsmål er:

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



Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og fundet fire fuldtekstartikler fra tre kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler et klinisk studie for filgotinib (DARWIN 2) [19,20] og to kliniske studier for etanercept (Moreland et al. og JERA) [21,22].

Desuden indgår EMAs EPAR og produktresumé for filgotinib [12,13] og etanercept [23].

DARWIN 2

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase IIb-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af filgotinib monoterapi sammenlignet med placebo hos patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods MTX-behandling. Næsten alle patienter var biologisk behandlingsnaive.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1:1 til filgotinib 50 mg dagligt (n = 72), filgotinib 100 mg dagligt (n = 70), filgotinib 200 mg dagligt (n = 69) eller placebo (n = 72). Randomiseringen var stratificeret efter geografi og tidligere behandling med bDMARDs. Studiet kørte over 24 uger. Ved uge 12 skiftede alle patienter i placeboarmen og patienter på 50 mg i filgotinib-armen, som havde utilstrækkelig effekt (< 20 % forbedring i SJC66 (*swollen joint count in 66 joints*) og TJC66 (*tender joint count in 68 joints*)), over til 100 mg filgotinib.

Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (ITT-population). Studiets primære effektmål var ACR20 ved uge 12. Sekundære effektmål af relevans er ACR50, livskvalitet målt ved HAQ-DI, ophør af behandling pga. manglende effekt og sikkerhed.

Moreland et al.

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase II-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af etanercept monoterapi sammenlignet med placebo hos patienter med kronisk leddegigt og fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods behandling med 1-4 DMARDs. Patienterne var således biologisk behandlingsnaive.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til etanercept 10 mg to gange om ugen (n = 76), etanercept 25 mg to gange om ugen (n = 78) eller placebo (n = 80). Randomiseringen var stratificeret efter geografi og ensartet allokering til behandling. Studiet kørte over 26 uger.

En ITT-analyse blev foretaget på alle randomiserede patienter, der modtog studiebehandling. Studiets primære effektmål var ACR20 og ACR50 ved 3 og 6 måneder. Sekundære effektmål af relevans er livskvalitet målt ved HAQ-DI, ophør af behandling pga. manglende effekt og sikkerhed.

JERA

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af etanercept monoterapi sammenlignet med MTX hos japanske patienter med moderat til svær kronisk leddegigt. I studiet indgik der både



patienter, som var MTX-naive, og patienter, der havde haft utilstrækkelig effekt/var intolerante over for MTX. Alle patienter i studiet havde dog tidligere været behandlet med DMARD. Patienterne var således biologisk behandlingsnaive.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til etanercept 10 mg to gange om ugen (n = 192), etanercept 25 mg to gange om ugen (n = 182) eller MTX oralt (6 mg om ugen, der blev øget til 8 mg ved uge 8, hvis effekten var utilstrækkelig) (n = 176). Studiet bestod af en 4-ugers screeningperiode efterfulgt af 52 ugers behandlingsperiode og 4 ugers opfølgingsperiode.

Primære effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på data fra alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål var ændring fra baseline i mTSS ved 52 uger. Sekundære effektmål af relevans er ACR50, livskvalitet målt ved HAQ-DI, ophør af behandling pga. manglende effekt og sikkerhed.

I de komparative analyser indgår der subgruppedata fra JERA-studiet for de patienter, der er relevante for det kliniske spørgsmål, dvs. patienter, der ikke har haft tilstrækkelig effekt/var intolerante over for MTX (MTX-IR). Disse er publiceret i en post-hoc-analyse fra JERA-studiet [22].

Tabel 7. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Kavanaugh et al. 2017 [19] Genovese et al. 2018 [20] EPAR [12]	DARWIN 2	NCT01894516	Biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt	Filgotinib monoterapi vs. placebo monoterapi
Moreland et al. 1999 [21] EPAR	-	-	Biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt	Etanercept monoterapi vs. placebo monoterapi
Takeuchi et al. – post-hoc-analyse [22] EPAR	JERA	NCT00445770	Biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt	Etanercept monoterapi vs. MTX

Tabel 8 lister baselinekarakteristika for patientpopulationen i hhv. DARWIN 2, Moreland et al. og JERA.



Tabel 8. Baselinekarakteristika*

	DARWIN 2 Filgotinib 200 mg (n = 69)	Moreland et al. Etanercept 2 x 25 mg (n = 78)	JERA**, MTX-IR Etanercept 2 x 25 mg (n = 122)
Kvinder, antal (%)	60 (87)	58 (74)	100 (82)
Etnicitet	NA		
Asiatiske (%)			122 (100)
Kaukasier (%)		73 (94)	
Sygdomsvarighed, år	9 (1)	11	3,4 (2,7)
Median alder, år	52 (1,4)	53	51 (10,6)
Tidligere behandling med bDMARDs, antal (%)	5 (7,2)	0	0
Tidligere brug af csDMARDs, antal (%)			
MTX	58 (84,1)	68 (87)	122 (100)
Andet	NA	NA [§]	NA
Brug af kortikosteroider, antal (%)	47 (68,1) [¶]	63 (81)	NA
Gennemsnitlig daglig dosis af kortikosteroider i mg	NA	7,3	NA
SJC66	15,7 (1,0)	NA	14,8 (9,7) [‡]
TJC68	26,2 (1,5)	NA	19,0 (12,4) [‡]
RF-positive, antal (%)	50 (72,5)	62 (79)	99 (81,2)
Anti-CCP-positive, antal (%)	57, (82,6)	NA	NA
DAS28-CRP	6,1 (0,1)	NA	5,9 (1,0) [‡]
HAQ-DI	1,8 (0,06)	NA	1,08 (0,68)
mTSS	NA	NA	NA

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret.

**Baselinekarakteristika for subpopulation af patienter i JERA-studiet, der ikke har haft tilstrækkelig effekt/været intolerante over for MTX (MTX-IR). Data stammer fra post-hoc-analyse [22].

SJC66 = *Swollen joint count in 66 joints* (antal hævede led ud af 66 led), TJC = *Tender joint count in 68 joints*, RF = *Rheumatoid factor*, CCP = *Citric citrullinated peptide*, DAS28-CRP = *Disease Activity Score 28 - C-reactive protein value*, mTSS = *modifieret Total Sharp Score/van der Heijde score*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, NA = ikke tilgængeligt.

[§]Mange patienter havde tidligere været behandlet med andre DMARDs såsom salazopyrin og hydroxychloroquin.

[‡]Data for SJC68 = *Swollen joint count in 68 joints* og TJC71 = *Tender joint count in 71 joints*.

[‡]Data for DAS28-4ESR = *DAS28-erythrocyte sedimentation rate*.

[¶]≤ 10 mg/dag.



JERA-studiet adskiller sig væsentligt fra de andre to studier. Der indgår kun japanske patienter i studiet, som ikke er sammenlignelige med kaukasier, bl.a. hvad angår bivirkninger og godkendt dosis i forbindelse med medicinsk behandling. Derudover var sygdomsvarigheden markant lavere i JERA-studiet sammenlignet med de andre to studier, hvilket er af betydning for behandlingsresponsen. Fagudvalget inddrager derfor ikke data fra JERA-studiet i den indirekte komparative analyse.

Overordnet er baselinekarakteristika mellem interventionsarmene i DARWIN 2- og Moreland et al.-studierne sammenlignelige og afviger ikke væsentligt fra den danske patientpopulation. DARWIN 2-studiet adskiller sig fra Moreland et al.-studiet ved, at en mindre andel af patienterne (7,2 %) tidligere har modtaget biologisk behandling, mens det kliniske spørgsmål omfatter biologisk behandlingsnaive patienter, dvs. patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med bDMARDs eller tsDMARDs. Fagudvalget vurderer, at denne forskel ikke har større klinisk betydning. Fagudvalget bemærker desuden, at i DARWIN 2 modtager patienterne samtidig kortikosteroidbehandling med doser op til 10 mg/dag. Den gennemsnitlige daglige dosis er dog ikke opgjort, og det vides dermed ikke, om den er sammenlignelig med den gennemsnitlige daglige dosis på 7,3 mg i Moreland et al. Det bidrager med en vis usikkerhed vedr. den reelle behandlingseffekt, da høj daglig dosis på f.eks. prednisolon (10 mg) kan holde sygdommen i ro hos nogle patienter. Derudover blev alle patienter i placeboarmen skiftet over til 100 mg filgotinib i DARWIN 2-studiet ved 12 uger, mens skift fra kontrolarmen til interventionsarmen ikke var tilladt i Moreland et al.-studiet.

5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har lavet to indirekte komparative analyser af filgotinib og etanercept, hvor den relative og absolutte forskel er estimeret ved brug af Buchers metode:

- I den ene indirekte analyse indgår der data for filgotinib fra DARWIN 2 og etanercept fra Moreland et al. Der er data for samtlige effektmål undtagen alvorlige infektioner, TSS og HAQ-DI.
- I den anden indirekte analyse indgår der data for filgotinib fra DARWIN 2 og fra en metaanalyse af etanercept-data fra Moreland et al. og subgruppen fra JERA. Der er data for samtlige effektmål undtagen TSS og HAQ-DI.

Fagudvalget vurderer, jf. afsnit 5.3.1, at det ikke er meningsfuldt at inkludere JERA i den indirekte komparative analyse. Fagudvalgets vurdering af filgotinibs kliniske merværdi til behandlingsnaive patienter i monoterapi vil dermed være baseret på den indirekte komparative analyse på baggrund af DARWIN 2 og Moreland et al.

Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.



Følgende fremhæves vedr. de indirekte sammenligninger:

- Pga. forskellige opfølgningstider i de to kliniske studier er der forskel på nogle effektmål, ift. hvilket tidspunkt de er blevet opgjort. Dette bliver fremhævet under de relevante effektmål.
- Fagudvalget bemærker, at der er stor forskel i effektestimaterne, både i interventions- og placeboarmen, for effektmålet *behandlingsophør grundet manglende effekt* mellem DARWIN 2 og Moreland et al. 2,8 % af patienterne i placeboarmen ophørte behandling pga. manglende effekt i DARWIN 2 sammenlignet med 52,5 % i placeboarmen i Moreland et al. Det er uklart, hvad forklaringen på denne forskel mellem studierne er, men det kan skyldes forskel i definitionen af effektmålet. Resultaterne fra den indirekte sammenligning er dermed forbundet med stor usikkerhed hvad angår dette effektmål.
- Ansøger har ikke indsendt komparative analyser for alvorlige infektioner, TSS og HAQ-DI, da data i DARWIN 2 (TSS) og Moreland et al. (TSS og HAQ-DI) ikke blev opgjort på samme måde som defineret i protokollen, og da data for alvorlige infektioner ikke blev opgjort i Moreland et al. I vurderingen af disse effektmål inddrager fagudvalget derfor viden fra gennemgangen af resultater for klinisk spørgsmål 1 samt klinisk erfaring.

5.3.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var evidensen baseret på DARWIN 2 af filgotinib sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene *ophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og ophør grundet manglende effekt* indeholder mulighed for både positive og negative konklusioner).
- Overordnet var evidensen baseret på Moreland et al. af etanercept sammenlignet med placebo af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* indeholder mulighed for både positive og negative konklusioner).

Da merværdien af filgotinib sammenlignet med etanercept er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for alle effektmål efterfølgende nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for klinisk spørgsmål 3 er efterfølgende vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (*behandlingsophør grundet uønskede hændelser og alvorlige infektioner* ved DARWIN 2 og *ophør grundet uønskede hændelser* ved Moreland et al.).



Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Table 9. Resultater for klinisk spørgsmål 3 – filgotinib monoterapi sammenlignet med etanercept monoterapi til behandlingsnaive patienter

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
American College of Rheumatology 50 % response (ACR50)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Kritisk	-11,7 %-point [-31,0; 45,2]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,72 [0,24; 2,10]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (5 %-point)	Kritisk	-0,61 %-point [-2,5; 35,2]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,76 [0,04; 14,7]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever alvorlige infektioner (5 %-point)		NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel patienter, der ophører behandling (10 %-point)	Vigtig	-4,4 %-point [-14,9; 84,6]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,71 [0,03; 15,3]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Total Sharp Score (TSS) efter minimum 12 måneder	Andel patienter uden progression (10 %-point)	Vigtig	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Andel patienter, der oplever respons (15 %-point)	Vigtig	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
--	--	--------	----	---------------------------	----	---------------------------	------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres.
Fagudvalget vurderer imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel på behandlingseffekten mellem filgotinib og etanercept til behandlingsnaive patienter.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

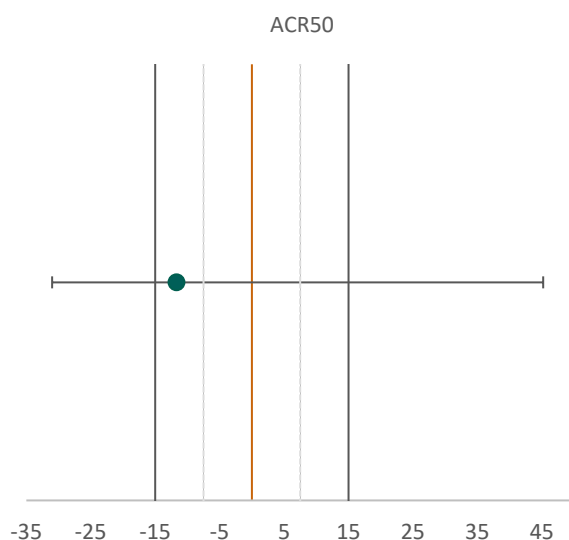
CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko, NA = ikke tilgængeligt.



ACR50

Effekt målet ACR50 er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det er det primære mål for effekt på sygdomsaktivitet. Se afsnit 5.1.4 for definition af ACR50. Fagudvalget finder, at en 50 %'s forbedring hos den enkelte patient er tilstrækkelig for at definere respons, hvorimod en 20 %'s forbedring (ACR20) i fagudvalgets optik ikke er et tilstrækkeligt klinisk respons.

43,5 % af patienterne opnåede ACR50 ved uge 12 i filgotinib-armen i DARWIN 2 [19], hvilket var tilfældet for 41 % af patienterne ved 3 måneder i etanercept-armen i Moreland et al. [21].



Figur 7. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for ACR50. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet vha. Buchers metode til indirekte sammenligning er vist i figur 7 ovenfor. Punktestimatet på -11,7 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Usikkerheden ved resultaterne er dermed for stor, hvilket medfører, at den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet ACR50 ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 9, kan filgotinibs merværdi vedr. ACR50 foreløbigt ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. ACR50, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle.



Baseret på ovenstående gennemgang vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib og etanercept hvad angår effektmålet ACR50.

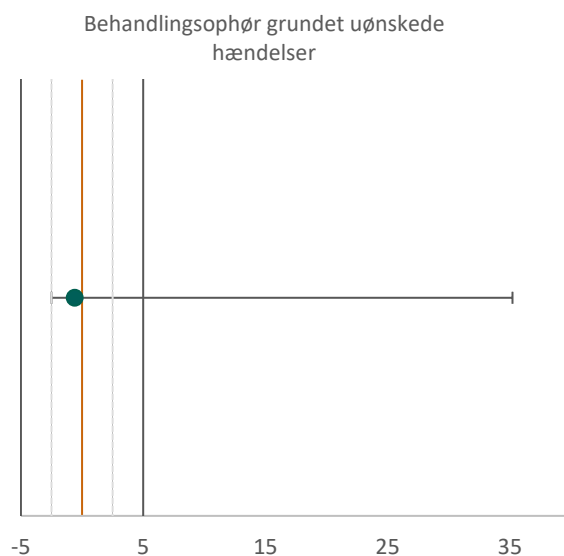
Bivirkninger

Effektmålet bivirkninger er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi bivirkninger både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen. Effektmålet er delt op på tre delmål: behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige infektioner og en kvalitativ gennemgang af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart mål for bivirkninger.

1,4 % af patienterne havde ved uge 12 ophørt behandlingen grundet uønskede hændelser i filgotinib-armen i DARWIN 2-studiet [19], hvilket var tilfældet for 2,6 % af patienterne ved 6 måneder i etanercept-armen i Moreland et al. [21].



Figur 8. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet vha. Buchers metode til indirekte sammenligning er vist i figur 8 ovenfor. Punkttestimatet på -0,61 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Usikkerheden ved resultaterne er dermed for stor, hvilket medfører, at den foreløbige værdi af filgotinib



vedr. deeffektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 9, har filgotinib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. deeffektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at der er relativt kort opfølgningstid i DARWIN 2, hvilket medfører, at der potentielt vil opstå flere tilfælde af behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter længere opfølgningstid.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner er et relevant delmål, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere, idet de kan forårsage pauser i behandlingen med risiko for forværring af symptomer/sygdomsprogression.

Alvorlig infektion blev ikke rapporteret i Moreland et al.-studiet. Dermed foreligger der ikke data, der kan indgå i en indirekte komparativ analyse. Den foreløbige og aggregerede merværdi af filgotinib vedr. alvorlige infektioner kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Ingen patienter i placeboarmen havde haft en alvorlig infektion, mens det var tilfældet for 1,4 % af patienterne ved uge 12 i filgotinib-armen i DARWIN 2-studiet [19].

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for filgotinib og etanercept tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende studier.

Filgotinib

Se gennemgangen af filgotinibs bivirkningsprofil ved klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.4).

Etanercept

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet, infektioner (f.eks. i de øvre luftveje, bronchitis, blærebetændelse og hudinfektioner), allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber. Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger, f.eks. dødelige og livstruende infektioner og sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner (herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom) i forbindelse med brugen af etanercept. Dertil kan en øget risiko for malignt melanom og non-melanom hudcancer ikke udelukkes. Der er desuden rapporteret om alvorlige hæmatologiske (f.eks. blodmangel, leukopeni og trombocytopeni), neurologiske (f.eks. demyelinisering, neuropati og Guillain-Barré syndrom) og autoimmune reaktioner (f.eks. anafylaksi). Øvrige sjældne bivirkninger er bl.a. pancytopeni, autoimmun hepatitis, Stevens-Johnsons syndrom, interstitiel lungesygdom, erythema multiforme og lichenoide reaktioner i huden [23].

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget fremhæver, at ved behandling med filgotinib, er der rejst bekymring om irreversibel påvirkning af mandlig fertilitet og potentiel risiko for fosterskader, baseret på



fund i dyr. Derfor finder fagudvalget, at mænd med ønske om børn ikke bør tilbydes behandling med filgotinib, og at kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception.

Fagudvalget bemærker, at der for JAK-hæmmeren tofacitinib er en øget risiko for VTE og risiko for alvorlige infektioner hos patienter > 65 år, som giver anledning til bekymring hos ældre patienter med komorbiditet [15]. Det er imidlertid usikkert, om der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere, og dermed om samme risiko vil gøre sig gældende for filgotinib.

Med ovenstående fremhævede forskelle finder fagudvalget derudover, at filgotinib og etanercept har sammenlignelige bivirkningsprofiler hvad angår sværhedsgrad og håndtering.

Samlet for effektmålet bivirkninger

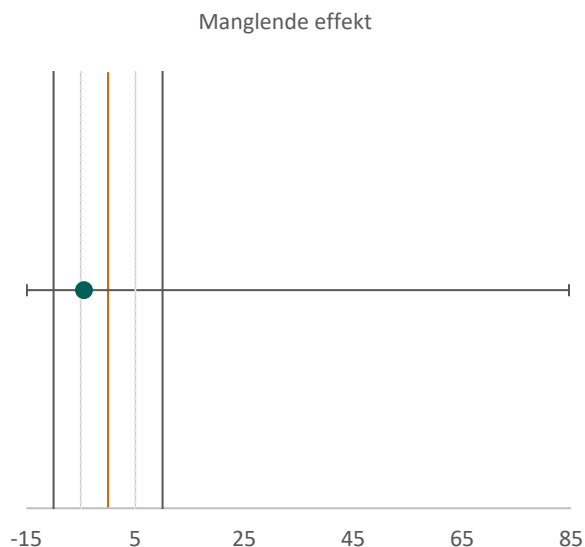
Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at filgotinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. For både *andel patienter, der oplever uønskede hændelser* og *andel patienter, der oplever alvorlige infektioner*, kan hverken den absolutte eller relative effektforskel kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget understreger, at de absolutte forskelle ikke er af klinisk betydning, da de ligger under de mindste klinisk relevante forskelle. Derudover bemærker fagudvalget, at opfølgningstiden i DARWIN 2 er relativt kort, hvorfor flere bivirkninger vil kunne opstå ved længere opfølgningstid.

Imidlertid udtrykker fagudvalget bekymring om påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader ved behandling med filgotinib. Derfor finder fagudvalget, at mænd med ønske om børn ikke bør tilbydes behandling med filgotinib, og at kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception.

Behandlingsophør grundet manglende effekt

Dette er et vigtigt effektmål, da det er relevant at afdække forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger. En belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Ingen af patienterne havde ophørt behandlingen grundet manglende effekt ved uge 12 i filgotinib-armen i DARWIN 2-studiet [19], hvilket var tilfældet for 15,4 % af patienterne ved 6 måneder i etanercept-armen i Moreland et al. [21].



Figur 9. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet manglende effekt. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel udregnet vha. Buchers metode til indirekte sammenligning er vist i figur 9 ovenfor. Punktestimatet på -4,4 %-point for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Usikkerheden ved resultaterne er dermed for stor, hvilket medfører, at den foreløbige værdi af filgotinib vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 9, har filgotinib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.

Fagudvalget vurderer, at filgotinib aggregeret har en merværdi, som **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt, baseret på ovenstående gennemgang af de absolutte og relative effektforskelle. Fagudvalget understreger, at resultaterne skal tages med forbehold, da der er stor usikkerhed forbundet med den indirekte komparative analyse pga. væsentlige forskelle i effektestimaterne fra de to respektive studier.

Baseret på ovenstående gennemgang vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib og etanercept hvad angår effektmålet behandlingsophør grundet manglende effekt.



Total Sharp Score (TSS)

Fagudvalget mener, at dette er et relevant radiologisk effektmål efter minimum 12 måneders opfølgning, da det kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression.

TSS blev ikke rapporteret i DARWIN 2- og Moreland et al.-studierne. Dermed foreligger der ikke data, der kan indgå i en indirekte komparativ analyse. De foreløbige og den aggregerede merværdi af filgotinib vedr. TSS kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter i kombinationsbehandling vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib og etanercept hvad angår effektmålet TSS.

HAQ-DI

HAQ-DI er et mål for patienternes funktionsniveau. Da kronisk leddegigt kan medføre betydeligt funktionstab, kan HAQ-DI i denne sammenhæng afspejle livskvalitet. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret til leddegigt [16]. Se yderligere i afsnit 5.1.4.

HAQ-DI blev ikke rapporteret i Moreland et al.-studiet i henhold til Medicinrådets protokol for filgotinib. Dermed foreligger der ikke data, der kan indgå i en indirekte komparativ analyse. Den foreløbige og aggregerede merværdi af filgotinib vedr. HAQ-DI kan dermed **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Der foreligger data fra DARWIN 2-studiet på andel patienter, der har oplevet klinisk signifikant ændring ($\geq 0,22$ ændring fra baseline) i HAQ-DI [19]. 55 ud af 69 patienter (79,7 %) havde opnået en klinisk signifikant ændring målt ved HAQ-DI ved uge 12 i filgotinib-armen, hvilket var tilfældet for 37 ud af 72 patienter (51,4 %) i placeboarmen.

Baseret på ovenstående gennemgang, klinisk erfaring og ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 omhandlende behandlingsnaive patienter i kombinationsbehandling vurderer fagudvalget imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel mellem filgotinib og etanercept hvad angår effektmålet HAQ-DI.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede merværdi af filgotinib sammenlignet med etanercept til biologisk behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalgets konklusion er foretaget på baggrund af de aggregerede merværdier for de enkelte effektmål. For samtlige effektmål kan merværdien ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder på baggrund af den indirekte sammenligning. Fagudvalget vurderer imidlertid, at der ikke er evidens for, at der er forskel på behandlingseffekten mellem filgotinib sammenlignet med etanercept.



Dog udtrykker fagudvalget bekymring vedr. påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader. Derfor finder fagudvalget, at den samlede konklusion ikke omfatter mænd med ønske om børn og kvinder med aktuelt graviditetsønske.

5.4 Klinisk spørgsmål 4

5.4.1 Litteratur

Det kliniske spørgsmål er:

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Der blev ikke fundet litteratur for hverken filgotinib eller etanercept, der kunne bruges til at besvare det kliniske spørgsmål. Derfor er det ikke muligt at vurdere værdien efter Medicinrådets metoder. Besvarelsen af det kliniske spørgsmål er baseret på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 3 (behandlingsnaive patienter i monoterapi) og fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

5.4.2 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen, da der ikke er en sammenligning.

Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af filgotinib eller etanercept til besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

5.4.3 Effektestimater og kategorier

Der er ingen data og derfor ingen tabel over effektforskelle eller gennemgang af effektmål.

5.4.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af filgotinib sammenlignet med etanercept til behandlingserfarne patienter med moderat til svær kronisk leddegigt **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke er noget, der taler for, at balancen mellem effekt og sikkerhed af filgotinib sammenlignet med etanercept til behandlingserfarne patienter adskiller sig fra behandlingsnaive patienter (klinisk spørgsmål 3). Her vurderede fagudvalget, at der ikke er evidens for, at der er forskel på behandlingseffekten mellem filgotinib og etanercept.

Dog udtrykker fagudvalget bekymring vedr. påvirkning af mandlig fertilitet og potentielt øget risiko for fosterskader. Derfor finder fagudvalget, at den samlede konklusion ikke omfatter mænd med ønske om børn og kvinder med aktuelt graviditetsønske.



6. Andre overvejelser

Som det fremgår i vurderingen, udtrykker fagudvalget en bekymring vedr. påvirkning af mandlig fertilitet og øget risiko for fosterskader ved behandling med filgotinib. To igangværende studier, MANTA (ved inflammatoriske tarmsygdomme) og MANTARAY (hos voksne mænd med kronisk leddegigt), undersøger påvirkning af behandling med 200 mg filgotinib på mandlig fertilitet, men data fra studierne foreligger ikke endnu. Fagudvalget kan ikke udelukke, at data fra disse studier kan ændre på fagudvalgets beslutning om, at konklusionen ikke omfatter mænd med ønske om børn og kvinder med aktuelt graviditetsønske.

Medicinerådet har tidligere udtrykt en bekymring for den øgede risiko for lungeemboli og VTE hos patienter med risikofaktorer for VTE samt øget risiko for alvorlige infektioner hos patienter over 65 år ved behandling med en anden JAK-hæmmer; tofacitinib [24]. Medicinerådet har i den forbindelse fundet, at det ikke kan udelukkes, at der er tale om en klasseeffekt for JAK-hæmmere, men med det tilgængelige datagrundlag foreligger der ikke evidens til at konkludere dette.

7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet har i 2018 udarbejdet en behandlingsvejledning for kronisk leddegigt, som Medicinerådet har besluttet at opdatere. Medicinerådet vil først tage stilling til filgotinibs indplacering i behandlingsvejledningen i forbindelse med denne opdatering. Årsagen hertil er fagudvalgets bekymring vedr. mulig påvirkning af mandlig fertilitet, mulig øget risiko for fosterskader samt den mulige klasseeffekt for JAK-hæmmere ift. øget risiko for lungeemboli, VTE og alvorlige infektioner som beskrevet i kapitel 6.



8. Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [internet]. Sundhed.dk. 2016 [citeret 9. januar 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2018. 2019.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2019. 2020.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 2017.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
10. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
12. European Medicines Agency E. EPAR filgotinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. European Medicines Agency E. Produktresumé - filgotinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_da.pdf
14. European Medicines Agency E. Produktresumé - adalimumab [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_da.pdf
15. European Medicines Agency. Sikkerhedsinformation Xeljanz [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_da.pdf
16. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum* [internet]. 2005;53(4):536–42. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082630>
17. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* [internet]. 1993;153(11):1337–42. Tilgængelig fra:



- <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410110045008>
18. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA* [internet]. 2019;322(4):315. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2738551>
 19. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O V, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2017;76(6):1009–19. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210105>
 20. Genovese M, Westhovens R, Meuleners L, Van der Aa A, Harrison P, Tasset C, et al. Effect of filgotinib, a selective JAK 1 inhibitor, with and without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2018;20(1):57. Tilgængelig fra: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1541-z>
 21. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* [internet]. 1999;130(6):478–86. Tilgængelig fra: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004>
 22. Takeuchi T, Miyasaka N, Pedersen R, Sugiyama N, Hirose T. Radiographic and clinical outcomes following etanercept monotherapy in Japanese methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* [internet]. 2020;30(2):259–68. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2019.1589918>
 23. European Medicines Agency E. Produktresumé - etanercept. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_da.pdf
 24. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt vedr. subkutant infliximab og tofacitinib. 2020;(Juni). Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5rln2ahc/tillæg_til_medicinrådets_behandlingsvejledning_for_kronisk_leddegigt_vedr-_sc_infliximab_og_tofacitinib-vers-_2-0_adlegacy.pdf



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



**Tidligere medlemmer,
som har bidraget til arbejdet**

Ulrik Tarp
Ledende overlæge

Udpeget af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Reumatologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

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



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 10. Vurdering af risiko for bias i FINCH-1, NCT02889796

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget ved brug af et interaktivt webrespons-system. Maskering lavet med filgotinib- og adalimumab-matchende placeboer og en double-dummy teknik.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator og deltagere var blindede til den allokerede behandling. Maskering lavet med filgotinib- og adalimumab-matchende placeboer og en double-dummy teknik. Patienter fra placeboarmen blev randomiseret på ny til 100/200 mg filgotinib på en blindet måde ved uge 24.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på FAS-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Data er dog data-on-file.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Dobbeltblindet studie, men blinding blev afbrudt ved uge 24 pga. en planlagt ublindt analyse. Der mangler information om, hvem der indsamler og analyserer data og dermed ikke længere er blindede. Der er dog ingen indikation om forskel ved indsamling af data mellem behandlingsarme.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold pga. risiko for bias ved indsamling af data.



Table 11. Vurdering af risiko for bias i FINCH-2, NCT02873936

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er foretaget ved brug af et interaktivt webrespons-system. Placebotabletter matchede filgotinib i udseende. Randomiseringssekvens er udført af en uafhængig statistiker.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator og deltagere var blandede til den allokerede behandling. Placebotabletter matchede filgotinib i udseende. Allokering til behandling udført via et interaktivt webrespons-system.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på FAS-population, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Tabel 12. Vurdering af risiko for bias i DARWIN 2, NCT01894516

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er foretaget ved brug af et interaktivt voice- og webrespons-system.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie hvor deltagere, investigator, studiekoordinatorer, sponsor og studieteam var blindet vedr. allokering af behandling.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie. Effektanalyser er lavet med non-responder imputering på ITT-populationen.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Tabel 13. Vurdering af risiko for bias i Moreland et al. 1999

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Block-randomisering stratificeret efter geografi og ensartet allokering til behandling. Randomiseringskoden er bevaret hos studiesponsor. Etanercept og placebo er begge givet som subkutane injektioner. Baselinekarakteristika er sammenlignelige mellem studiearme, hvilket indikerer, at der ikke var bias i randomiseringen.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie. Blinding er bevaret, indtil alle patienter havde afsluttet 6 måneders behandling, hvorefter databasen blev låst.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – filgotinib i kombination med MTX sammenlignet med adalimumab i kombination med MTX til behandling af behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt

Tabel 14. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1, FINCH 1, filgotinib vs. adalimumab

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Adalimumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	296/475	192/325	RR: 1,06 [0,95; 1,19]	3,5 %-point [-3,2; 11,1]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Ophør grundet uønskede hændelser, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	26/475	18/325	RR: 0,99 [0,55; 1,77]	-0,1 %-point [-3,6; 3,1]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Alvorlige infektioner, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	13/475	10/325	RR: 0,89 [0,36; 2,00]	-0,3 %-point [-3,0; 2,3]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Ophør pga. manglende effekt, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	29/475	14/325	RR: 1,42 [0,76; 2,64]	1,8 %-point [-1,5; 4,9]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Adalimumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
TSS, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	365 /417	225/273	RR: 1,06 [1,00; 1,14]	5,2 %-point [-0,3; 11,1]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
HAQ-DI, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	348 /459	222/316	RR: 1,08 [0,99; 1,18]	5,7 %-point [-0,7; 12,7]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder mulighed for både positive og negative konklusioner.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Klinisk spørgsmål 3 – filgotinib sammenlignet med etanercept til behandling af behandlingsnaive patienter med moderat til svær kronisk leddegigt

Tabel 15. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 3, DARWIN 2, filgotinib vs. placebo [19]

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 12 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	30/69	8/72	RR: 3,91 [1,93; 7,93]	32,4 %-point [17,9; 45,3]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Ophør grundet uønskede hændelser, 12 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	1/69	2/72	RR: 0,52 [0,05; 5,62]	-1,3 %-point [-8,2; 5,3]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Alvorlige infektioner, 12 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	1/69	0/72	RR: 3,13 [0,13; 75,53]	1,4 %-point [-3,8; 7,8]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Ophør pga. manglende effekt, 12 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	0/69	2/72	RR: 0,21 [0,01; 4,27]	-2,8 %-point [-9,6; 2,9]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
TSS-ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt				
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed	
HAQ-DI, 12 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	55/69	37/72	RR: 1,55 [1,20; 2,00]	28,3 %-point [12,7; 42,1]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG	

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder både positive og negative konklusioner.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

Tabel 16. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 3, Moreland et al., etanercept vs. placebo [21]

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
ACR50, 3 måneder												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	32/78	6/80	RR: 5,47 [2,42; 12,35]	33 %-point [20; 45]	⊕⊕⊕○ MOERAT	KRITISK
Ophør grundet uønskede hændelser, 6 måneder												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Filgotinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	2/78	3/80	RR: 0,68 [0,12; 3,98]	-1,2 %-point [-8,1; 5,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Alvorlige infektioner – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KRITISK
Ophør pga. manglende effekt, 12 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	12/78	42/80	RR: 0,29 [0,17; 0,51]	-37,1 %-point [-49,5; -22,7]	⊕⊕⊕○ MOERAT	VIGTIG
TSS-ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
HAQ-DI – ingen data												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens LAV ^c												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder mulighed for både positive og negative konklusioner.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.