

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tofacitinib til behandling af psoriasisartrit

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	48572
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	11
9.1.3	Evidensens kvalitet	16
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	17
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	17
9.2.1	Gennemgang af studier	17
9.2.2	Resultater og vurdering	19
9.2.3	Evidensens kvalitet	22
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	22
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3	23
9.4	Konklusion klinisk spørgsmål 4	23
10	Andre overvejelser.....	23
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	24
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	24
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	25
14	Referencer.....	26
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
16	Versionslog.....	30
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	31
17.1	Cochrane Risk of Bias	31
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib	36
17.2.1	GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. adalimumab.....	36
17.2.2	GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. placebo	39
17.2.3	GRADE evidensprofil, secukinumab vs. placebo	40

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC-kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus kinase inhibitor
Administration/dosis	Tabletter 5 mg 2 gange dagligt
EMA-indikation	Tofacitinib i kombination med MTX er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit (PsA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD).

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til psoriasisartrit giver ingen klinisk merværdi til patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionaiive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med secukinumab (lav evidens kvalitet).

Til patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis kan tofacitinibs merværdi ikke dokumenteres:

- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bionaiive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
BSA	Kropsoverflade berørt af psoriasis (<i>Psoriasis-affected body surface area</i>)
CI	<i>Confidence Interval</i> (konfidensinterval)
CRP	C-reaktivt protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
mTSS	<i>modified Total Sharp Score</i>
MTX	Methotrexat
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PASI75:	Psoriasis Area Severity Index score på 75 procent
PsA	Psoriasisartrit
RR	Relativ risiko
s.c.	Subkutan injektion
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib til psoriasisartrit er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(-er)).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tofacitinib anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Psoriasisartrit

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

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

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

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

Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med psoriasisartrit er dels smertelindrende, dels sygdomsmodificerende. Sygdomsmodificerende behandling (*disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs)) gives ved betydelig affektion af led. Til patienter med lav sygdomsaktivitet og lav risiko for progressiv ledsygdom (under 5 led) anvendes monoterapi med lægemidler af typen konventionelle DMARDs (csDMARDs), hvor methotrexat (MTX) sædvanligvis er førstevalg i dansk klinisk praksis [3].

Ved patienter med betydelig ledaffektion (mere end fire led) eller ved utilstrækkelig effekt af csDMARDs, eventuelt i kombination med lokale steroidinjektioner [1], kan biologisk behandling indledes. Kriterierne for at indlede biologisk behandling omfatter sygdomsaktivitet, fravær af kontraindikationer, og at beslutningen træffes på konference med speciallæger i reumatologi [3].

Af biologisk behandling benyttes på nuværende tidspunkt TNF-alfa hæmmerne infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Desuden benyttes ustekinumab, som er et monoklonalt antistof mod interleukin 12 og interleukin 23, samt secukinumab og ixekizumab, der er monoklonale antistoffer mod interleukin 17.

Den nuværende lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af PsA er delt op i behandling til flere forskellige patientgrupper, afhængig af om patienten har samtidig moderat til svær psoriasis, uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom. Flere af ovenstående lægemidler er godkendt til både PsA og en eller flere af de nævnte indikationer, hvilket har betydning for, hvilke lægemidler der anvendes til de relevante patientgrupper. F.eks. anvendes adalimumab, infliximab, golimumab og ustekinumab til patienter med PsA og samtidig inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom eller colitis ulcerosa), da disse lægemidler har begge indikationer.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Tofacitinib virker ved at binde sig til og hæmme Janus kinase-familiens enzymer. Den anbefalede dosis er 5 mg 2 gange dagligt. Psoriasisartrit er en kronisk sygdom, og behandles typisk indtil patienten ikke længere har effekt af behandlingen. Tofacitinib gives som tablet.

Tofacitinib har desuden EMA-indikationerne kronisk leddegigt og colitis ulcerosa.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers ansøgning opfylder ikke den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet den 29. maj 2018. Ansøgningen afviger på følgende områder:

- Ansøger adresserer klinisk spørgsmål 1 og 3 som ét klinisk spørgsmål, da data ikke muliggør en opdeling af patienterne. Størstedelen af patienterne i studierne har ikke moderat til svær plaque psoriasis.
- Tilsvarende adresserer ansøger klinisk spørgsmål 2 og 4 som ét klinisk spørgsmål, da data ikke muliggør en opdeling af patienterne. Størstedelen af patienterne i studierne har ikke moderat til svær plaque psoriasis.

Jf. protokollen har fagudvalget opstillet følgende kliniske spørgsmål:

1. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionaive patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?*
2. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?*
3. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionaive patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?*
4. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?*

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående, at ansøgningen kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 2 (patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis), men ikke spørgsmål 3 og 4 (patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis).

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har den 25. april 2019 gennemført en systematisk litteratursøgning som efterspurgt i protokollen for tofacitinib. Søgningen resulterede i inklusionen af ét studie vedr. bionave patienter og fire studier vedr. bioerfarne patienter. De fem studier er beskrevet i tabel 1.

Table 1. Publikationer inkluderet i analyserne af den kliniske merværdi af tofacitinib

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Tofacitinib or Adalimumab versus placebo for Psoriatic Arthritis. Mease et al. 2017. NEJM. [4]	OPAL BROADEN	NCT01877668	Bionaive
Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. Strand et al. 2019. RMD Open [5].	OPAL BROADEN	NCT01877668	Bionaive
Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. Gladman et al. 2017. NEJM. [6]	OPAL BEYOND	NCT01882439	Bioerfarne
Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. Strand et al. 2019. RMD Open [7].	OPAL BEYOND	NCT01882439	Bioerfarne
Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. McInnes et al. 2015. Lancet [8].	FUTURE 2	NCT01752634	Bioerfarne
Efficacy of subcutaneous Secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior TNF inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. Kavanaugh et al. 2016. J Rheum [9].	FUTURE 2	NCT01752634	Bioerfarne
Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). Nash et al. 2018. Arthritis Research & Therapy [10]	FUTURE 3	NCT01989468	Bioerfarne
Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomized, double-blind, phase III FUTURE 5 study. Mease et al. 2018. BMJ [11].	FUTURE 5	NCT02404350	Bioerfarne

Ansøger har udover ovenstående indsendt data fra tofacitinibs, adalimumabs og secukinumabs European Public Assessment Report (EPAR) [12–14].

8 Databehandling

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådet har suppleret med følgende yderligere beregninger:

- For effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, *behandlingsophør grundet manglende effekt* og *alvorlige infektioner* i klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådet udregnet de absolutte og relative effektforskelle.
- Til at besvare klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådet udregnet absolutte og relative forskelle efter 12 måneders opfølgning for effektmålene: ACR50, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, *behandlingsophør grundet manglende effekt*, PASI75 og alvorlige infektioner.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib. Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Ansøger anvender data fra OPAL BROADEN til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 3 samlet, hvilket dermed vedrører patienter både med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis. Studiet inkluderer begge patientpopulationer, men andelen af patienter med moderat til svær plaque psoriasis er lav (henholdsvis 12,8 % for patienter der får tofacitinib og 12,7 % for patienter der får adalimumab). Fagudvalget vurderer derfor, at studierne kan anvendes til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 men ikke af klinisk spørgsmål 3, da langt størstedelen af patienterne ikke har samtidig moderat til svær plaque psoriasis.
- Ansøger anvender data fra OPAL BEYOND til at besvare klinisk spørgsmål 2 og 4 samlet, hvilket dermed vedrører patienter både med og uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis. Studiet inkluderer begge patientpopulationer, men andelen af patienter med moderat til svær plaque psoriasis er lav (henholdsvis 23,6 % for patienter der får tofacitinib og 23,6 % for patienter der får placebo). Fagudvalget vurderer derfor, at studierne kan anvendes til besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 men ikke af klinisk spørgsmål 4, da størstedelen af patienterne ikke har samtidig moderat til svær plaque psoriasis.
- Da der ikke findes direkte sammenlignende studier af tofacitinib og secukinumab, har ansøger lavet en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode, med placebo som fælles komparator, til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 og 4 samlet.
- Ansøger har ikke leveret data på den samlede SF-36-score som ønsket, men kun på den fysiske komponent af scoren. Fagudvalget har derfor ikke vurderet dette effektmål, men udelukkende vurderet livskvalitet på baggrund af HAQ-DI.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til bionave patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab (lav evidenskvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie af tofacitinib sammenlignet med adalimumab. Studiernes karakteristika og populationer er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

OPAL BROADEN: OPAL BROADEN er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie publiceret i to artikler fra henholdsvis 2017 og 2019. Studiet har fem behandlingsarme, og patienterne blev randomiseret i ratioen 2:2:2:1:1. To af armene udgør grundlaget for vurderingsrapporten: en behandlingsarm (n = 107), hvor patienterne fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt og en studiearm (n = 106), hvor patienterne fik adalimumab 40 mg hver 2. uge. Studiet var designet til at påvise en effekt af tofacitinib sammenlignet med placebo, mens adalimumab blev anvendt som en aktiv kontrol. Effekt- og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Data blev analyseret på baggrund af opfølgning efter hhv. 3 og 12 måneders behandling. Efter tre måneder blev patienter, der modtog placebo, re-randomiseret til tofacitinib 5 mg eller 10 mg. Studiets primære effektmål er ACR20 og studiets sekundære

effektmål af relevans er ACR50, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt, HAQ-DI, mTSS, PASI75, SF-36 og alvorlige infektioner.

Population

Tabel 2. Baselinekarakteristika for populationerne OPAL BROADEN

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=107)	Adalimumab 40 mg hver 2. uge (N=106)
Alder i år <i>gennemsnit ± SD</i>	49,4 ± 12,6	47,4 ± 11,3
Kvinder <i>n (procent)</i>	57 (53)	50 (47)
År siden PsA diagnose <i>gennemsnit ± SD</i>	7,3 ± 8,2	5,3 ± 5,3
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 % <i>n (procent)</i>	82 (77)	78 (74)
Hævede led (af 66 led) <i>gennemsnit ± SD</i>	12,9 ± 9,9	9,8 ± 7,9

Fagudvalget finder, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation, men bemærker at patienterne i studiet har flere hævede led ved studiestart end danske patienter.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

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

American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)

Jf. protokollen er det primære mål for effekt ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål, og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.

Ansøger har rapporteret resultater vedrørende effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling. Medicinrådets sekretariat har suppleret med analyser på data efter 12 måneders behandling.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder	Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-5,0 procentpoint [-17,3;7,4]	-4,0 procentpoint [-18,0; 9,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	0,85 [0,57;1,28]	0,93 [0,74; 1,17]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
Evidensens kvalitet	Lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 3 måneders behandling med adalimumab (n = 106) havde 35 (33,0 %) patienter opnået ACR50, mens 30 (28,0 %) patienter havde respons på tofacitinib (n=107). Efter 12 måneders behandling med adalimumab (n = 106) havde 43 (40,6 %) patienter opnået ACR50, mens 48 (45,0 %) patienter havde respons på tofacitinib (n=107). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. ACR50 sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)

Det er fagudvalgets vurdering, at uønskede hændelser, der fører til ophør af behandlingen, er et brugbart surrogatmål for den samlede tyngde af bivirkninger.

Ansøger har rapporteret resultater vedrørende effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling. Medicinrådets sekretariat har suppleret med analyser på data efter 12 måneders behandling.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder	Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	5 procentpoint		0,9 procentpoint [-3,00; 5,00]	2 procentpoint [-4,00; 8,00]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	1,49 [0,25;8,71]	1,49 [0,43; 5,12]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 3 måneders behandling med adalimumab (n = 106) ophørte 2 (1,9 %) patienter behandlingen grundet uønskede hændelser, mens dette var tilfældet for 3 (2,8 %) patienter på tofacitinib (n=107). Efter 12 måneders behandling med adalimumab (n = 106) ophørte 4 (3,8 %) patienter behandlingen grundet uønskede

hændelser, mens dette var tilfældet for 6 (5,6 %) patienter på tofacitinib (n=107). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).

Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)

Fagudvalget mener, dette er et vigtigt effektmål, da forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger skal afdækkes. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Ansøger har rapporteret resultater vedrørende effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling. Medicinrådets sekretariat har suppleret med analyser på data efter 12 måneders behandling.

Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet manglende effekt

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder	Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	10 procentpoint		0 procentpoint [-1,82; 1,82]	-2 procentpoint [-5,00; 1,00]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00		0,20 [0,01; 4,08]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidens kvalitet	Lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 3 måneders behandling med adalimumab (n = 106) ophørte 0 (0 %) patienter behandlingen grundet manglende effekt, hvilket ligeledes var tilfældet for 0 (0 %) patienter på tofacitinib (n=107). Efter 12 måneders behandling med adalimumab (n = 106) ophørte 2 (1,9 %) patienter behandlingen grundet manglende effekt, mens dette var tilfældet for 0 (0 %) patienter på tofacitinib (n=107). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).

SF-36

Studierne indeholder kun information om den fysiske komponent (SF36-PCS) af dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med adalimumab vedr. SF-36. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes. Fagudvalget vurderer derfor livskvalitet på baggrund af HAQ-DI.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)

Dette er inkluderet som et mål for patienternes invaliditet/funktionstab. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [15]. HAQ-DI er valgt grundet stor relevans for patienter med PsA, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

Ansøger har indsendt data for andelen af patienter, der opnår en HAQ-DI ændring $\geq 0,35$ point hos de patienter, der havde en baseline score $\geq 0,35$ point. Fagudvalget havde ønsket andelen af patienter der opnår en ændring på 0,22, men vurderer at en ændring på $\geq 0,35$ point også er relevant.

De anvendte data i tabel 6 vedrører effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling. Det har ikke været muligt at finde data vedr. 12 måneders behandling.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: HAQ-DI

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder
Absolutte forskelle	15 procentpoint		0 procentpoint [-14,1;14,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	1,00 [0,77;1,30]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For adalimumab-gruppen (n = 96) opnåede 51 (53,1 %) patienter en HAQ-DI ændring $\geq 0,35$ point, hvilket ligeledes var tilfældet for 51 (53,1 %) patienter i tofacitinib-gruppen (n = 96). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. HAQ-DI (lav evidens kvalitet).

Modified Total Sharp Score (mTSS) (vigtig)

Fagudvalget ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Fagudvalget ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS) som er udviklet til scoring af patienter med PsA [16].

De anvendte data i tabel 7 vedrører effekten af lægemidlerne efter 12 måneders behandling hos patienter, hvor røntgendata var tilgængeligt. Progression er defineret som en ændring på 0,5 på mTSS, og andelen af patienter uden progression er dermed patienter med en stigning på mindre end 0,5 point på scoren.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: mTSS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	10 procentpoint		2,0 procentpoint [-2,9;6,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	0,98 [0,93;1,03]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For adalimumab-gruppen (n = 95) oplevede 93 (97,9 %) patienter en mTSS ændring mindre end 0,5, hvilket var tilfældet for 94 (95,9 %) patienter i tofacitinib-gruppen (n = 98). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. HAQ-DI sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).

Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)

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

De anvendte data i tabel 8 vedrører effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling hos de patienter, der har en kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 %.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder	Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	15 procentpoint		3,7 procentpoint [-11,6;19,0]	0,00 procentpoint [-15,0;16,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	1,1 [0,75;1,59]	1,00 [0,76;1,32]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
Evidensens kvalitet	Lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 3 måneders behandling med adalimumab (n = 77) opnåede 30 (39,0 %) patienter en 75 % reduktion i PASI score, hvilket var tilfældet for 35 (42,7 %) patienter på tofacitinib (n = 82). Efter 12 måneders behandling med adalimumab (n = 77) opnåede 43 (55,8 %) patienter en 75 % reduktion i PASI score, hvilket var tilfældet for 46 (56,1 %) patienter på tofacitinib (n = 82). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. PASI75 sammenlignet med adalimumab (lav evidenskvalitet).

Alvorlige infektioner (vigtig)

Fagudvalget finder, det er vigtigt for patienterne at undgå infektioner, hvorfor alvorlige infektioner indgår som et selvstændigt effektmål.

De anvendte data i tabel 9 vedrører effekten af lægemidlerne efter henholdsvis 3 og 12 måneders behandling. Analysen ved 12 måneder er baseret på poolede data for patienter på placebo, som er skiftet til tofacitinib ved 3 måneder, og patienter der har fået tofacitinib i alle 12 måneder.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige infektioner

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater, 3 måneder	Resultater, 12 måneder
Absolutte forskelle	5 procentpoint		0 procentpoint [-1,82;1,82]	0,31 procentpoint [-2,21;2,84]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00		1,33 [0,12;14,52]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 3 måneders behandling med adalimumab (n = 106) oplevede 0 (0,0 %) patienter alvorlige infektioner, hvilket var tilfældet for 0 (0,0 %) patienter i tofacitinib-gruppen (n = 107).

Efter 12 måneders behandling med adalimumab (n = 106) oplevede 1 (0,9 %) patient alvorlige infektioner, hvilket var tilfældet for 2 (1,3 %) patienter i tofacitinib-gruppen (n = 159). Hverken de absolutte eller relative forskelle mellem de to arme er statistisk signifikante og indikerer dermed ingen merværdi.

Samlet set vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. alvorlige infektioner sammenlignet med adalimumab (lav evidenskvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis) er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

For alle effektmål blev der nedgraderet for ”Inconsistency”, da der kun ligger ét studie til grund for vurderingen, og for ”Imprecision”, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ikke anbefale behandlingen.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver en **ingen klinisk merværdi** for bionave patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med adalimumab (lav evidens kvalitet).

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses i afsnit 9.2.1, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Table 10. Samlet vurdering af klinisk værdi: Klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
ACR50	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ingen	Lav
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ingen	Lav
HAQ-DI	Vigtig	Ingen	Lav
mTSS	Vigtig	Ingen	Lav
PASI75	Vigtig	Ingen	Lav
SF-36	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget lægger i den samlede vurdering særligt vægt på, at det kritiske effektmål ACR50 giver ingen merværdi. Derudover lægger fagudvalget vægt på, at også alle de vigtige effektmål viser ingen merværdi.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med secukinumab (lav evidens kvalitet).

9.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie af tofacitinib sammenlignet med placebo og tre studier af secukinumab sammenlignet med placebo.

Ansøger har anvendt data fra tre studier vedrørende secukinumab [17–20]. Til effektmål, hvor data fra mere end et af disse studier indgår, er data først syntetiseret ved hjælp af metaanalyser (Mantel-Haenszel metoden), hvorefter de indgik i en indirekte sammenligning med tofacitinib (Bucher's metode). Resultater vedrørende behandling med secukinumab i en bioerfaren population er baseret på data fra subpopulationer i de inkluderede studier.

Studiernes karakteristika og populationer er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

OPAL BEYOND: OPAL BEYOND er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie publiceret i to

artikler fra henholdsvis 2017 og 2019. Studiet har 4 behandlingsarme, og patienterne blev randomiseret 2.2:1:1. To af armene benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n = 132), hvor patienterne fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt og en placeboarm (n = 131), hvor patienterne efter 3 måneder blev skiftet til behandling med tofacitinib 5 mg eller 10 mg. Effekt- og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Studiets primære effektmål er ACR20 og HAQ-DI. Studiets sekundære effektmål af relevans er ACR50, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, behandlingsophør grundet manglende effekt, PASI75, SF-36 og alvorlige infektioner.

FUTURE2: FUTURE 2 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [17,18]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n = 100), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n = 98), hvor patienter fik placebo. Studiets blinde fase var 24 uger. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab ved uge 16 eller 24. Studiet inkluderede både bionaive og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål og safety-mål fra studiet, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n = 33 i behandlingsarmen og n = 35 i kontrolarmen), er relevante effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons
- Andelen af patienter med PASI75-respons.

FUTURE3: FUTURE 3 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [19]. I studiet indgår tre behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n = 139), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n = 137), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionaive og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n = 44 i behandlingsarmen og n = 44 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 24.

FUTURE5: FUTURE5 er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie [20]. I studiet indgår fire behandlingsarme, hvoraf to arme benyttes i vurderingen af klinisk spørgsmål 2: en behandlingsarm (n = 222), hvor patienterne fik secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt, og en kontrolarm (n = 332), hvor patienterne fik placebo. Placebobehandlede patienter blev rerandomiseret til secukinumab 300 mg eller 150 mg ved uge 16 (ikke-responder) eller uge 24 (responder). Studiet inkluderede både bionaive og bioerfarne patienter, og randomiseringen var stratificeret i forhold til tidligere brug af TNF-hæmmere.

Følgende sekundære effektmål, hvor der er publiceret subgruppeanalyser for bioerfarne patienter (n = 68 i behandlingsarmen og n = 98 i kontrolarmen), er et relevant effektmål for vurderingen af klinisk spørgsmål 2:

- Andelen af patienter med ACR50-respons ved uge 16.

Population

Tabel 11 indeholder udvalgte baselinekarakteristika for de to relevante arme i OPAL BEYOND med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo.

Tabel 11. Baselinekarakteristika for populationerne i OPAL BEYOND

	Tofacitinib (N=131)	Placebo (N=131)
Alder i år <i>gennemsnit ± SD</i>	49,5 ± 12,3	49,0 ± 12,6
Kvinder <i>n (procent)</i>	64 (49)	80 (61)
År siden PsA diagnose <i>gennemsnit ± SD</i>	9,6 ± 7,6	9,4 ± 8,1
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 % <i>n (procent)</i>	80 (61)	86 (66)
Hævede led (af 66 led) <i>gennemsnit ± SD</i>	12,1 ± 10,6	10,5 ± 9,0

Tabel 12 indeholder baselinekarakteristika for de to relevante arme i henholdsvis FUTURE 2, FUTURE 3 og FUTURE 5 med secukinumab s.c. 300 mg uge 0,1,2,3,4 og herefter månedligt og placebo.

Baselinekarakteristika er for den samlede population, dvs. både bionave og -erfarne patienter. Studierne definerer bioerfarne patienter, som dem der tidligere har fejlet på en eller flere TNF-hæmmere. For alle tre studier er der taget højde for tidligere brug af TNF-hæmmere i randomiseringen, hvilket betyder, at fordelingen af patienter på betydende variable bør være den samme i den samlede population som i subpopulationerne af bionave patienter.

Tabel 12. Baselinekarakteristika for populationerne i FUTURE 2, FUTURE 3 og FUTURE 5

	FUTURE 2		FUTURE 3		FUTURE 5	
	Secukinumab (n=100)	Placebo (n=98)	Secukinumab (n=139)	Placebo (n=137)	Secukinumab (n=222)	Placebo (n=332)
Alder i år <i>gennemsnit ± SD</i>	46,9 ± 12,6	49,9 ± 12,5	49,3 ± 12,9	50,1 ± 12,6	48,9 ± 12,8	49,0 ± 12,1
Kvinder <i>n (procent)</i>	51 (51)	39 (40)	67 (48,2)	59 (43,1)	108 (48,6)	161 (48,5)
År siden PsA diagnose <i>gennemsnit ± SD</i>	-	-	8,3 ± 9,2	6,6 ± 6,9	6,7 ± 8,3	6,6 ± 7,6
Kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 % <i>n (procent)</i>	41 (41)	43 (44)	62 (44,6)	59 (43,1)	110 (49,5)	162 (48,8)
Hævede led (af 76 led) <i>gennemsnit ± SD</i>	11,2 ± 7,8	12,1 ± 10,7	8,9 ± 6,4	10,3 ± 8,6	10,0 ± 8,0	11,7 ± 10,8
DAS28-CRP <i>gennemsnit ± SD</i>	4,8 ± 1,0	4,7 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,7 ± 1,1	4,5 ± 1,0	4,6 ± 1,1

Fagudvalget finder, at der for de fire studier (tabel 11 og 12) ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patienterne i studierne har flere hævede led og længere sygdomsvarighed end danske patienter, men at patientkarakteristika i studierne derudover ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

American College of Rheumatology response 50 % (ACR50) (kritisk)

Jf. protokollen er det primære mål for effekt ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål, og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons.

De anvendte data i tabel 13 vedrører effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling med tofacitinib og 16-24 uger med secukinumab.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: ACR50

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-16,9 procentpoint [-23,9;-1,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	0,43 [0,19;0,95]
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For secukinumab-gruppen (n = 145) havde 42 (29,0 %) patienter respons målt ved ACR50, mens 39 (29,8 %) patienter havde respons i tofacitinib-gruppen (n = 131). Både den absolutte og relative forskel mellem de to arme er statistisk signifikant i secukinumabs favør. Desuden overstiger den absolutte forskel den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget bemærker at samme andel patienter, der får henholdsvis tofacitinib og secukinumab, opnår ACR50. Der er dog samtidig stor forskel på, hvor mange patienter i placeboarmene der opnår effektmålet (15 % i OPAL BEYOND-studiet og 7,3 % i FUTURE-studierne). Dette kan medføre, at sammenligningerne er behæftet med særlig usikkerhed. Den høje placeboeffekt i OPAL BEYOND påvirker den indirekte sammenligning i retning af en negativ merværdi for tofacitinib, på trods af at den samme andel patienter opnår ACR50 på henholdsvis tofacitinib og secukinumab.

Baseret på den store forskel i placeboeffekt mellem studierne vurderer fagudvalget, at studierne ikke kan sammenlignes, hvad angår dette effektmål. Dermed har tofacitinib **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vurderet på effektmålet ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. behandlingsophør grundet manglende effekt. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

SF-36

Studierne indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. SF-36. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. HAQ-DI. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Modified Total Sharp Score (mTSS) (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. mTSS. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Psoriatic Area and Severity Index 75 % (PASI75) (vigtig)

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

De anvendte data i tabel 14 vedrører effekten af lægemidlerne efter 3 måneders behandling med tofacitinib og 24 uger med secukinumab hos de patienter, der har en kropsoverflade berørt af psoriasis (BSA) ≥ 3 %.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: PASI75

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-51,8 procentpoint [-62,1; 28,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	0,19 [0,02; 1,44]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

PASI75 er kun rapporteret i ét af de tre secukinumab-studier (FUTURE2). For secukinumab-gruppen (n = 11) opnåede 7 (63,6 %) patienter en 75 % reduktion i PASI score, hvilket var tilfældet for 17 (21,3 %) patienter i tofacitinib-gruppen (n = 80). Hverken den absolutte eller relative forskel mellem de to arme er signifikant.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** vedr. PASI75 (meget lav evidens kvalitet).

Alvorlige infektioner (vigtig)

Studierne vedr. secukinumab indeholder ikke information om dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at tofacitinib har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab vedr. alvorlige infektioner. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis) er samlet set vurderet som værende lav, da evidensens kvalitet for det lavest vurderede kritiske effektmål er lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet.

- Overordnet var studiet af tofacitinib sammenlignet med placebo af moderat kvalitet. For både effektmålet ACR50 og PASI75 blev der nedgraderet for ”Inconsistency”, da der kun ligger ét studie til grund for vurderingen. For effektmålet PASI75 blev der derudover nedgraderet for ”Imprecision”, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ikke anbefale behandlingen.
- Overordnet var studierne af secukinumab sammenlignet med placebo af høj kvalitet, da der for effektmålet ACR50 ikke blev nedgraderet for noget. For effektmålet PASI75 blev der nedgraderet for ”Inconsistency”, da der kun ligger ét studie til grund for vurderingen.

Da merværdien af tofacitinib sammenlignet med secukinumab er vurderet via indirekte sammenligninger med placebo som fælles komparator, er der for alle effektmål efterfølgende nedjusteret for ”Indirectness”. Herved er den samlede evidens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 lav, baseret på det lavest vurderede kritiske effektmål (ACR50 ved tofacitinib sammenlignet med placebo). Se bilag 1 for uddybning heraf.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver en **ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidens kvalitet).

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses i afsnit 9.2.2, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 15. Samlet vurdering af klinisk værdi: Klinisk spørgsmål 2

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
ACR50	Kritisk	Ikke dokumenterbar	Lav
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
HAQ-DI	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
mTSS	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
PASI75	Vigtig	Ingen	Meget lav
SF-36	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
Alvorlige infektioner	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget har kun modtaget anvendelige data på det vigtige effektmål PASI75, som er vurderet at have ingen klinisk merværdi. Ansøger har udført et studie med de relevante effektmål for tofacitinib (OPAL BEYOND), men det har ikke været muligt at finde resultater for secukinumab for alle effektmål. For de øvrige effektmål vurderer fagudvalget på baggrund af klinisk erfaring, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 kan overføres til denne population af bioerfarne patienter.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

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

Da det ikke har været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse for klinisk spørgsmål 3, kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 ikke kan overføres til denne population, og konkluderer derfor, at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med adalimumab til bionaive patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

9.4 Konklusion klinisk spørgsmål 4

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

Heller ikke for klinisk spørgsmål 4 har det været muligt for ansøger at indsende en komparativ analyse. Dermed kan fagudvalget ikke umiddelbart vurdere en eventuel merværdi baseret på effektestimater. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at resultaterne fra klinisk spørgsmål 2 ikke kan overføres til denne population, og konkluderer derfor, at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med secukinumab til bioerfarne patienter med aktiv PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

10 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksom på de af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) nyligt offentliggjorte bivirkningsdata vedrørende tofacitinib (<https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots->

[lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis](#)). Patienter, der fik tofacitinib i en daglig dosis på 20 mg (2x10 mg dagligt) i et fase 4 sikkerhedsstudie (NCT02092467), havde øget risiko for at få blodpropper i lungerne og dø. Patienterne i studiet har kronisk leddegigt, er over 50 år og har i forvejen mindst en risikofaktor for hjertekarsygdom. EMA anbefaler, at alle patienter, der får tofacitinib, uanset indikationen, monitoreres for symptomer på blodpropper i lungerne.

Fagudvalget vurderer, at forskellene mellem populationen i sikkerhedsstudiet og populationen med psoriasisartrit, der potentielt vil få tofacitinib i Danmark, er væsentlige, da gennemsnitsalderen i studiet er højere end for en gennemsnitlig patient, og at patienterne i klinisk praksis ikke alle har risikofaktorer for hjertekarsygdom. Derudover er dosis, der gives til psoriasisartritpatienter, halvt så stor som den dosis, der var forbundet med øget risiko for blodprop i lungerne og død. Fagudvalget vurderer dermed, at de nye bivirkningsdata ikke påvirker kategoriseringen.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til psoriasisartrit giver **ingen klinisk merværdi** til patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis (lav evidenskvalitet).

Til patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis kan tofacitinibs merværdi ikke dokumenteres:

- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til psoriasisartrit giver ingen klinisk merværdi til patienter uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis dvs.:

- **Ingen klinisk merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med adalimumab (lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis sammenlignet med secukinumab (lav evidenskvalitet).

Til patienter med samtidig moderat til svær plaque psoriasis kan tofacitinibs merværdi ikke dokumenteres:

- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bionaive patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ikkedokumenterbar merværdi** for bioerfarne patienter med psoriasisartrit med samtidig moderat til svær plaque psoriasis (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Den eksisterende RADS behandlingsvejledning er opdelt på seks populationer og er dermed mere detaljeret end lægemidlernes EMA indikation for PsA (f.eks. indeholder behandlingsvejledningen populationen PsA med samtidig uveitis). Der er ikke evidens for lægemidlernes virkning til de populationer, der går ud over EMA indikationen, og lægemidlerne har delvist været anbefalet på baggrund af deres øvrige indikationer. Imidlertid finder Medicinrådets fagudvalg, at det på baggrund af den tilgængelige evidens ikke er muligt at relatere tofacitinib til den eksisterende behandlingsvejledning for de populationer, der går ud over EMA indikationen.

Der er evidens for tofacitinib til populationen af PsA patienter uden moderat til svær plaque psoriasis, og på den baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib kan ligestilles med de eksisterende 1. linjebehandlinger.

14 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommendation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, Skov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskreumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
4. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537–50.
5. Strand V, De Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, Mease PJ, Gladman DD, Graham D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from OPAL Broaden - A phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):1–12.
6. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525–36.
7. Strand V, De Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, Mease PJ, Gladman DD, Chen L, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL beyond. *RMD Open*. 2019;5(1).
8. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137–46.
9. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713–7.
10. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47.
11. Mease P, Van Der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890–7.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Humira : EPAR - Product Information. 2018.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Cosentyx : EPAR - Product Information. 2018.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xeljanz : EPAR - Product Information. 2018.
15. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum*.

2005;53(4):536–42.

16. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:55–9.
17. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9999):1137–46.
18. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713–7.
19. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47.
20. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890–7.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen Overlæge	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels Afdelingslæge	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
Thomas Adelsten Uddannelsesansvarlig overlæge	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Dankier Professor, overlæge, dr.med., ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Claus Rasmussen Overlæge og klinisk lektor	Region Nordjylland
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Anett Brøgger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig)
Nicoline Kerzel Duel (projektdeltagere)
Charlotte Wulff Johansen (koordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias er vurderet for alle studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Studiernes risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8, se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>).

Risiko for bias for studie: OPAL BROADEN

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias		
Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“A centralized automated randomization system was used to assign patients, in a 2:2:1:1 ratio”</i>
Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“The investigators , patients, and sponsor were unaware of the trial-group assignments for the duration of the trial.”</i>
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Tofacitinib or placebo was administered orally at 12-hour intervals; matching placebo tablets were used to maintain the blinding.”</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i> <i>“The investigators , patients, and sponsor were unaware of the trial-group assignments for the duration of the trial.”</i> <i>“A contract research organization (ICON) collected the trial data; the data on outcomes and adverse events were analyzed by personnel from Pfizer and were interpreted by all the authors.”</i>
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Attrition bias	<i>Unclear risk</i>	<i>“Patients who withdrew from the trial were considered to have no response at any visit after discontinuation. Continuous end points were analyzed with the use of a mixed model for repeated measures with trial group, visit, interaction of the trial group by visit, geographic location, and baseline value as fixed effects, without imputation for missing values”</i>
Reporting bias: selective reporting outcome data.		
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	
Overall bias	<i>Low risk</i>	Overall risk of bias judged low.

Risiko for bias for studie: OPAL BEYOND

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias		
Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomly assigned in a 2:2:2:1:1 ratio, by means of an automated Web-based randomization system.”</i>
Allocation concealment	<i>Unclear risk</i>	<i>“Eligible patients were randomly assigned in a 2:2:2:1:1 ratio, by means of an automated Web-based randomization system.”</i>
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Performance bias	<i>Unclear risk</i>	<i>“Potential opportunistic infections, cancers, gastrointestinal perforations, cardiovascular events, and hepatic events were adjudicated by independent expert committees whose members were unaware of the trial-group assignments.”</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Detection bias	<i>Unclear risk</i>	<i>“Potential opportunistic infections, cancers, gastrointestinal perforations, cardiovascular events, and hepatic events were adjudicated by independent expert committees whose members were unaware of the trial-group assignments.”</i>
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Of 546 patients screened, 395 underwent randomization, of whom 394 received at least one dose of tofacitinib or placebo” “Binary end points were compared with the use of the normal approximation for the difference in binomial proportions, with an imputation of no response for missing values (patients who withdrew from the trial were considered to have no response at any visit after discontinuation).”</i>
Reporting bias: selective reporting outcome data.		
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	
Overall bias	<i>Low risk</i>	Overall risk of bias judged low.

Risiko for bias for studie: FUTURE 2

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias		
Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Randomisation was done with an interactive voice or web response system that assigned patients to randomisation numbers identifying assigned treatments and unique medication numbers for the packages of study treatment to be given”.</i>
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment. Doses were provided in identical prefilled syringes supplied by Novartis”.</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients and investigators were masked to treatment assignment”.</i>
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“For week 24 analyses of binary variables, patients who switched from placebo to secukinumab at week 16 because of non-response were imputed as nonresponders at week 24 (early escape penalty). Week 16 non-responders in the secukinumab groups were also imputed as non-responders at week 24. Patients with missing data or who had discontinued treatment early were imputed as non-responders”.</i>
Reporting bias: selective reporting outcome data.		
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	
Overall bias	<i>Low risk</i>	Overall risk of bias judged low.

Risiko for bias for studie: FUTURE 3

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias		
Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Eligible patients were randomized (1:1:1) by means of an interactive response technology”.</i>
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Performance bias	<i>Low risk</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Detection bias	<i>Low risk</i>	Tilsyneladende er det et dobbelt-blindet studie, men blindingen af deltagere og nøglepersoner beskrives ikke, og der er således utilstrækkelig information til at foretage en vurdering af risiko for bias.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values, including those due to discontinuation of study treatment, were imputed as failures to achieve the given response (nonresponses). Also, patients who did not achieve response based on joint count at week 16 were imputed as nonresponders at week 20 and week 24 (rescue penalty)”.</i>
Reporting bias: selective reporting outcome data.		
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	
Overall bias	<i>Low risk</i>	Overall risk of bias judged low.

Risiko for bias for studie: FUTURE 5

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias		
Random sequence generation	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Allocation concealment	<i>Low risk</i>	<i>“Interactive Response Technology was used to randomly assign eligible patients”.</i>
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Performance bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Detection bias	<i>Low risk</i>	<i>“Patients, investigators and assessors remain masked to the treatment assignment until all patients reach week 52”.</i>
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Attrition bias	<i>Low risk</i>	<i>“Missing values and placebo patients rescued at week 16 were imputed as non-responders for binary endpoints (rescue penalty), linear extrapolation was applied for radiographic data (if baseline and week 16 values were available) and the missing at random assumption of the MMRM analysis was applied for continuous endpoints”.</i>
Reporting bias: selective reporting outcome data.		
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>Low risk</i>	
Overall bias	<i>Low risk</i>	Overall risk of bias judged low.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

17.2.1 GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. adalimumab

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR 50 (follow up: 12 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	48/107 (44.9%)	43/106 (40.6%)	RR 0.93 (0.74 to 1.17)	28 fewer per 1.000 (from 105 fewer to 69 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (follow up: 12 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/107 (5.6%)	4/106 (3.8%)	RR 1.49 (0.43 to 5.12)	18 more per 1.000 (from 22 fewer to 155 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør grundet manglende effekt (follow up: 12 months)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	0/107 (0.0%)	2/106 (1.9%)	RR 0.20 (0.01 to 4.08)	15 fewer per 1.000 (from 19 fewer to 58 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
HAQ-DI (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	51/96 (53.1%)	51/96 (53.1%)	RR 1.00 (0.77 to 1.30)	0 fewer per 1.000 (from 122 fewer to 159 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
mTSS (follow up: 12 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	94/98 (95.9%)	93/95 (97.9%)	RR 0.98 (0.93 to 1.03)	20 fewer per 1.000 (from 69 fewer to 29 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PASI75 (follow up: 12 months)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	46/82 (56.1%)	43/77 (55.8%)	RR 1.00 (0.76 to 1.32)	0 fewer per 1.000 (from 134 fewer to 179 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner (follow up: 12 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	2/159 (1.3%)	1/106 (0.9%)	RR 1.33 (0.12 to 14.52)	3 more per 1.000 (from 8 fewer to 128 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

a. Der foreligger kun ét studie

b. Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale behandlingen

Klinisk spørgsmål 2 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

17.2.2 GRADE evidensprofil, tofacitinib vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	39/131 (29.8%)	19/131 (14.5%)	RR 0.43 (0.19 to 0.95)	83 fewer per 1.000 (from 117 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
PASI75 (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	17/80 (21.3%)	12/86 (14.0%)	RR 1.52 (0.78 to 2.99)	73 more per 1.000 (from 31 fewer to 278 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Der foreligger kun ét studie

b. Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale behandlingen

17.2.3 GRADE evidensprofil, secukinumab vs. placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	secukinumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 (follow up: 16-24 weeks)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42/145 (29.0%)	4/63 (6.3%)	RR 4.78 (2.56 to 8.93)	240 more per 1.000 (from 99 more to 503 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
PASI75 (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	7/11 (63.6%)	6/31 (19.4%)	RR 4.25 (1.56 to 5.07)	629 more per 1.000 (from 108 more to 787 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Explanations

a. Der foreligger kun ét studie