

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib til Reumatoid Artrit

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase inhibitor
Administration/dosis	5 mg tabletter
EMA Indikation	"XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate."
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer  (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	13.12.2017 (version 1.0) 18.01.2018 13348 1.1

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

### Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets 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 ikke-alvorlige 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. Ikke dokumenterbar merværdi:** Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige data grundlag.

### 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 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.

## Forkortelser

ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
AE:	<i>Adverse Event (bivirkning)</i>
bDMARD:	<i>biologisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
CI:	<i>Confidence Interval</i>
CRP:	<i>C-reaktivt protein</i>
csDMARD:	<i>konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
DANBIO:	<i>Dansk Reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase</i>
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESR:	<i>Erythrocyt Sedimentations Rate</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
IR	<i>Inadequate response (utilstrækkeligt respons)</i>
i.v.:	<i>intravenøst</i>
MTX:	<i>Methotrexat</i>
RA:	<i>Reumatoid Artrit</i>
RADS:	<i>Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin</i>
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event (alvorlig bivirkning)</i>
s.c.:	<i>subkutant</i>
tsDMARD:	<i>targeteret syntetisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSS:	<i>Total Sharp Score</i>
VAS:	<i>Visuel Analog Skala</i>

## Indhold

1	Baggrund.....	6
1.1	Nuværende behandling.....	6
1.2	Tofacitinib.....	6
2	Formål.....	7
3	Metode og proces i Medicinrådet.....	7
4	Litteratursøgning.....	8
5	Databehandling og datagrundlag.....	9
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionaive patienter med moderat til svær RA?.....	10
5.1.1	A) Gennemgang af studier for direkte sammenligning.....	11
5.1.2	A) Resultater og vurdering af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.....	11
5.1.3	A) Evidensens kvalitet.....	14
5.1.4	A) Konklusion for bionaive patienter som også behandles med MTX.....	14
5.1.5	B) Gennemgang af studier inkluderet i netværksmetaanalysen.....	14
5.1.6	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med infliximab.....	18
5.1.7	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept.....	20
5.1.8	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med golimumab.....	22
5.1.9	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab.....	25
5.1.10	B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.....	27
5.1.11	B) Samlet vurdering af evidensens kvalitet.....	29
5.1.12	B) Konklusion for bionaive patienter, som også behandles med MTX.....	29
5.1.13	Samlet konklusion.....	29
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?.....	29
5.2.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab, abatacept og tocilizumab i kombination med csDMARD.....	29
5.2.2	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med abatacept.....	32
5.2.3	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med tocilizumab.....	34

5.2.4	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab.	37
5.2.5	Evidensens kvalitet .....	39
5.2.6	Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling .....	39
5.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed? .....	39
5.3.1	Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept, certolizumab og adalimumab, som monoterapi .....	39
5.3.2	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept... ..	41
5.3.3	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab .....	43
5.3.4	Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab .....	44
5.3.5	Evidensens kvalitet .....	47
5.3.6	Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i monoterapi til bionave patienter.....	47
5.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed? .....	48
6	Andre overvejelser .....	48
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	49
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	49
9	Referencer .....	50
10	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	53
11	Bilag 2 Opdateret litteratursøgning.....	54
12	Bilag 3: GRADE evidensprofiler.....	55
12.1	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib, klinisk spørgsmål 1.....	55

# 1 Baggrund

Reumatoid artrit (RA) er en kronisk sygdom [1], som er karakteriseret ved inflammatorisk respons i led, og som kan føre til ødelæggelse af disse. Sygdommen medfører invaliditet, og en betydelig del af patienterne bliver uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen give systemiske manifestationer, og er forbundet med øget mortalitet, især pga. aterosklerose. RA er en multifaktoriel sygdom, og der er en (beskeden) genetisk komponent.

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

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000, og er størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings-database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling [4].

## 1.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge leddestruktion. Behandling med DMARDs er en specialistopgave (reumatologer).

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kan dette præparat kombineres med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) typisk salazopyrin og hydroxychloroquin (triple behandling) eller biologisk behandling/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 9 bDMARDs [5]. Sygdomsmodificerende behandling inkluderer også behandling med glukokortikoider, enten systemisk eller injiceret i led.

For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Således var ifølge et nyligt DANBIO baseret studie [6] 19 % af RA patienter i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på biomonoterapi og 30 % var i monoterapi efter tidligere at have været i kombinationsterapi med MTX.

Det skønnes, at mindst 20 % af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [1], hvilket formentlig skyldes enten mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger.

## 1.2 Tofacitinib

Tofacitinib er et tsDMARD, der administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt. Ved at inhibere enzymer af klassen Janus Kinase har tofacitinib en immunmodulerende effekt. Indikationen for tofacitinib er svarende til indikationer for bDMARDs.

## 2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med nuværende standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale tofacitinib som standardbehandling til patienter med reumatoid artrit. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Pfizer og vil, sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

## 3 Metode og proces i Medicinrådet

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedrørende gigtsygdomme med Hanne Merete Lindegaard som formand. Protokollen blev offentliggjort 4. april 2017, og i en revideret version 5. maj 2017. I den reviderede version (version 1.1) blev de kliniske spørgsmål tilrettet, og det er denne protokol, som ligger til grund for den endelige ansøgning.

I protokollen lægges op til en vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til følgende populationer:

- 1) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- 2) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- 3) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- 4) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

I figur 1 ses en oversigt over protokollens populationer og komparatorer, hvoraf der samlet er 12. For hvert klinisk spørgsmål er der opstillet 6 kritiske eller vigtige effektmål, hvoraf mortalitet ikke betragtes som relevant i den angivne tidshorizont. Dermed lægger protokollen op til 60 statistiske sammenligninger af tofacitinib og en komparator.

Figur 1: Komparatorer for tofacitinib som defineret i protokollen

	Bionaive patienter	Skifte-patienter
Kombinationsterapi med csDMARD	<b>Klinisk spørgsmål 1</b> Infliximab Etanercept Golimumab Adalimumab Certolizumab	<b>Klinisk spørgsmål 2</b> Rituximab Abatacept Tocilizumab
Monoterapi	<b>Klinisk spørgsmål 3</b> Etanercept Certolizumab Adalimumab	<b>Klinisk spørgsmål 4</b> Tocilizumab

Der indgik seks kritiske og vigtige effektmål i protokollen, men mortalitet blev ikke betragtet som relevant i det angivne tidsinterval (1 år), hvorfor den ikke indgår i vurderingen. De kritiske effektmål er andel af patienter, som opnår ACR50 respons og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, mens de vigtige er alvorlige infektioner, HAQ-DI score (som indgår som livskvalitetsmål) og TSS.

Den endelige ansøgning fra Pfizer blev modtaget i sekretariatet 12. juli 2017. Ansøgers metoder benyttet til litteratursøgning og databehandling er valideret af Medicinrådets sekretariat. Afsnittene om litteratursøgning og databehandling er dog efterfølgende blevet suppleret af ansøger, da sekretariatet havde enkelte spørgsmål angående litteratursøgning og statistisk metode. Denne proces medførte ikke et clockstop, da der var tale om mindre, opklarende spørgsmål.

Vurderingsrapporten er udarbejdet af et nyt fagudvalg vedrørende gigtsygdomme med Ulrik Tarp som formand og en ændret besætning (fagudvalgets medlemmer kan ses i bilag 1), hvis kommissorium blev godkendt på Medicinrådets møde 12. oktober 2017.

## 4 Litteratursøgning

I den endelige ansøgning henvises til to publicerede netværksmetaanalyser af henholdsvis behandling af bionaive patienter [7] og patienter med svigt af Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa hæmmere [8] for beskrivelse af litteratursøgningen som ligger til grund for ansøgningen. Ansøgningen blev suppleret med en opdateret litteratursøgning, som er inkluderet som bilag 2.



**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentligheds-kriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. 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.

## 5 Databehandling og datagrundlag

### Databehandling i den endelige ansøgning

De statistiske analyser er udført af ansøger<sup>1</sup> og valideret af Medicinrådets sekretariat.

Vedr. databehandlingen for klinisk spørgsmål 1 (bionaive i kombinationsbehandling) og 3 (bionaive i monoterapi) henviser Pfizer til Bergrath et al [7]. Databehandling for klinisk spørgsmål 2 er baseret på en netværksmetaanalyse af Vieira et al [8]. Databehandling for klinisk spørgsmål 4 er baseret på mindre post-hoc analyser

### Vurdering af datagrundlag

Kort beskrevet indeholder publikationen af Bergrath et al. to netværksmetaanalyser (en for monoterapi og en for kombinationsterapi, se figur 2 på side 15 for sidstnævnte). Der er anvendt Bayesianske modeller og ikke kommenteret på antagelsen om transitivitet<sup>2</sup> i publikationens metodeafsnit. Netværkenes konsistens er ikke vurderet, da der indgik multi-arm studier i alle de direkte sammenligninger. Derfor må en vurdering af bias foretages direkte mellem enkelte studier, hvorfor tofacitinib er sammenlignet med hver komparator separat i denne rapport i afsnit 5.1B.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er datagrundlaget suppleret med en direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab [9], som blev publiceret efter netværksmetaanalysens litteratursøgning var afsluttet. Medicinrådets sekretariat har derfor valgt at besvare klinisk spørgsmål 1 ud fra både denne direkte sammenligning (som 5.1A) og netværksmetaanalysen.

De to sammenligninger er behandlet separat i vurderingen, men der gives en samlet konklusion.

Klinisk spørgsmål 3 besvares alene ud fra netværksmetaanalysen. Det særlige forhold gør sig gældende, at der kun er data på de kritiske effektmål (ACR50 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser) og ikke på nogen af de vigtige effektmål, som var opstillet i protokollen.

<sup>1</sup> Pfizer fraskriver sig ansvaret for databehandlingen: "The analysis is a result of Pfizer's discretionary review hence Pfizer assumes no responsibility or liability for any errors or omissions in the content of this analysis".

<sup>2</sup> En grundlæggende antagelse for netværksmetaanalyser

Netværket til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 (se figur 3) var uden direkte sammenligninger mellem aktive behandlinger. Derfor er indirekte sammenligninger mellem tofacitinib og komparatorer rapporteret, og der indgår ikke netværksestimater i sammenligningen. Da der var forskellig opfølgningstid på **nogle af studierne** af tofacitinib og komparator og en fremskrivning af **effekter er benyttet i den artikel, der henvises til**, betragtes sammenligningerne **overordnet** som narrative fremfor kvantitative, og talværdier er udelukkende rapporteret til orientering.

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 4 betragtes som narrativt.

I protokollen indgår mortalitet som et kritisk effektmål, men med den modifikation, at det ikke er relevant i det givne tidsinterval. Vurdering af den kliniske merværdi samt evidensens kvalitet er foretaget på basis af de øvrige kritiske effektmål.

På enkelte områder har Medicinrådets sekretariat suppleret ansøgningen, hvilket er markeret i rapporten for hvert enkelt tilfælde.

- 1) For den direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab i klinisk spørgsmål 1 har sekretariatet udregnet relativ risiko med konfidensinterval ud fra data opgivet i den publikation, der ligger til grund for ansøgningen [9]. Udregningerne er foretaget i programmet RevMan.
- 2) Medicinrådets sekretariat forsøgte at udregne den absolutte forskel mellem tofacitinib og adalimumab på et effektmål (behandlingsophør grundet uønskede hændelser) i klinisk spørgsmål 3, hvor netværksmetaanalysen antydede stor klinisk merværdi. Der blev dog ikke fundet datagrundlag for en sådan sammenligning.

## 5.1 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionave patienter med moderat til svær RA?](#)

Dette kliniske spørgsmål er besvaret ud fra to forskellige tilgange, baseret på den endelige ansøgning. I den første tilgang er tofacitinib sammenlignet direkte med én af de i protokollen angivne komparatorer, adalimumab [9]. Derefter er benyttet data fra en netværksmetaanalyse, hvor tofacitinib er sammenlignet med samtlige listede komparatorer. Spørgsmålet er besvaret sådan, fordi det direkte sammenlignende studie ikke var publiceret på tidspunktet for sidste litteratursøgning til netværksmetaanalysen, og derfor ikke er inkluderet i litteratursøgningen og de efterfølgende statistiske analyser.

- A) Direkte sammenligning: Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- B) Netværksmetaanalyse: Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Fagudvalget vælger at tillægge den direkte sammenligning størst betydning.

### 5.1.1 A) Gennemgang af studier for direkte sammenligning

Der indgik kun et studie (ORAL STRATEGY) i den direkte sammenligning, selvom tofacitinib er sammenlignet med adalimumab i endnu et studie, nemlig ORAL-STANDARD (NCT00853385), som indgår i netværksmetaanalysen. Her var adalimumab en aktiv komparator, men studiet havde ikke statistisk styrke til at vise non-inferiority. Ansøger har ikke udført metaanalyser af ORAL STANDARD og ORAL STRATEGY, hvilket Medicinrådets sekretariat accepterede ved modtagelse af den opdaterede ansøgning.

ORAL STRATEGY (NCT02197055): Studiet publiceret i 2017 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, hvor tofacitinib monoterapi, tofacitinib i kombination med MTX og adalimumab i kombination med MTX blev sammenlignet [9].

I studiet indgik de kritiske effektmål ACR50 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, samt de vigtige effektmål alvorlige infektioner og HAQ-DI. TSS er ikke undersøgt. Studiet inkluderede 1152 patienter, hvoraf 378 blev randomiseret til at modtage tofacitinib + MTX og 388 randomiseret til at modtage adalimumab + MTX. Opfølgningstiden var et år, men det primære endepunkt var ACR50 efter 6 måneder. Statistiske analyser er udført på alle patienter, som blev randomiseret og modtog mindst en dosis ("full analysis set").

Patienter blev inkluderet, hvis de var ældre end 18 år, levede op til diagnostiske krav for RA og havde aktiv sygdom trods behandling med MTX. Ikke alle patienter var bionave, således havde ca. 10 % af patienterne tidligere modtaget behandling med bDMARD (herunder halvdelen med en TNF alfa-hæmmer). Omkring 30 % af patienterne havde tidligere modtaget behandling med anden csDMARD end MTX.

	<b>ORAL STRATEGY (NCT02187055)</b>
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2014-2015
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	5,4 (tofacitinib + MTX) 6,0 (adalimumab + MTX)
Alder (gennemsnit ±SD)	49,7 ± 12,2 (tofacitinib + MTX) 50,7 ± 13,4 (adalimumab + MTX)
% Kvinder	83 %
Hævede led (gennemsnit ±SD)	11,8 ± 5,7 (tofacitinib + MTX) 11,0 ± 5,4 (adalimumab + MTX)
DAS28-ESR (mean±SD)	6,6 ± 0,9 (tofacitinib + MTX) 6,5 ± 1,0 (adalimumab + MTX)

**Tabel for studiekarakteristika i ORAL STRATEGY**

### 5.1.2 A) Resultater og vurdering af tofacitinib sammenlignet med adalimumab

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

## ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 6 måneder
Absolut forskel	15 procentpoint	2 procentpoint 98,34 konfidensinterval -6; 11 (test for non-inferiority) Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 1,05 (0,90 ; 1,23) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Studiet er analyseret med *non-inferiority* statistik, og ud fra den statistiske sammenligning kunne *non-inferiority* siges at være opnået, hvis den nedre konfidensgrænse var større end -13, hvilket var tilfældet. Den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor har tofacitinib i kombination med MTX **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med adalimumab + MTX vedr. ACR50.

Efter 12 måneder havde 48 % af patienterne behandlet med tofacitinib + MTX opnået ACR50 mod 46 % af patienterne behandlet med adalimumab + MTX. Derved er den absolutte forskel den samme som efter 6 måneder, og der er stadig ingen klinisk merværdi af tofacitinib + MTX sammenlignet med adalimumab + MTX på dette effektmål.

## Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 12 måneder
Absolut forskel	5 procentpoint	3 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 0,72 (0,45 ; 1,17) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, har tofacitinib ingen klinisk merværdi bedømt på absolutte værdier. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**.

#### Alvorlige infektioner (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 12 måneder
Absolut forskel	5 procentpoint	1 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 1,71 (0,63 ; 4,70) (foretaget af Medicinrådets sekretariat)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende rummer konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. Derfor vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**.

#### HAQ-DI (vigtig)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultat af direkte sammenligning efter 6 måneder
Absolut forskel	15 procentpoint	3 procentpoint Sammenligning foretaget af ansøger
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder de data fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Da den absolutte forskel mellem tofacitinib + MTX og adalimumab + MTX ikke overstiger den forhånds-definerede mindste klinisk relevante forskel, vurderes tofacitinib på dette effektmål at have **ingen klinisk merværdi**. Da HAQ-DI indgår som mål for livskvalitet, udregnes relative forskelle ikke.

#### TSS (vigtig)

Da der ikke er rapporteret data, tildeles tofacitinib **ikke dokumenterbar merværdi** på dette effektmål.

### 5.1.3 A) Evidensens kvalitet

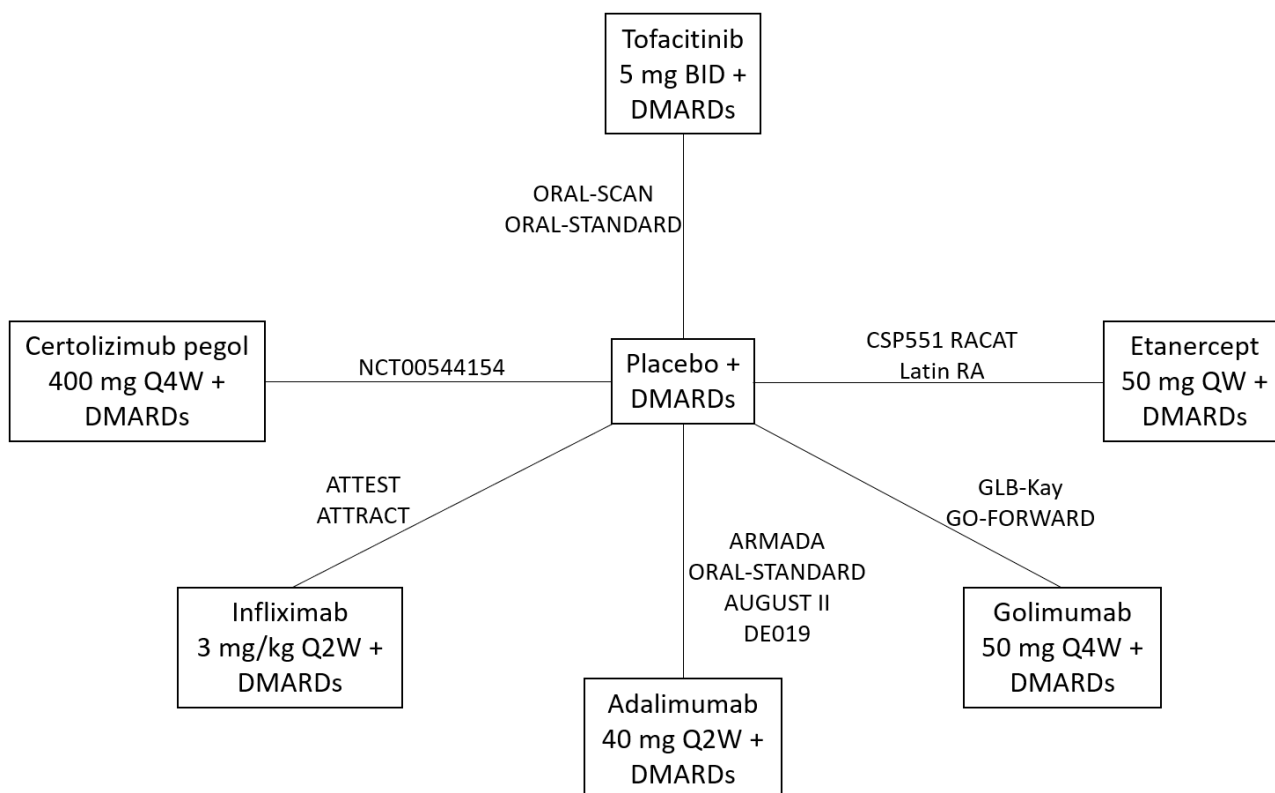
Evidensens kvalitet, for sammenligningen mellem tofacitinib og adalimumab til bionave patienter med RA, er samlet set vurderet som værende **moderat**. Ifølge GRADE-metoden er den samlede evidenskvalitet styret af den laveste evidenskvalitet for et kritisk effektmål. I dette tilfælde er den laveste vurdering for et kritisk effektmål moderat, hvilket ses i vurderingen af evidensen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Evidensens kvalitet er i dette tilfælde nedgraderet for "imprecision" (konfidensintervallets bredde), men ikke for de øvrige domæner. Nærmere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

### 5.1.4 A) Konklusion for bionave patienter som også behandles med MTX

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

### 5.1.5 B) Gennemgang af studier inkluderet i netværksmetaanalysen

Der indgår 12 relevante studier i netværksmetaanalysen af Bergrath et al[7]. Disse studier er kort beskrevet nedenfor (se figur 2).



Figur 2. Studier som indgår i vurderingen af tofacitinibs kliniske merværdi for bionæive patienter i kombinationsbehandling. Modificeret fra Bergrath et al. [7]. I analysen indgik også fase II studiet af tofacitinib A391025

## Tofacitinib

ORAL-STANDARD (NCT00853385): Resultaterne fra ORAL-STANDARD er publiceret fra 2012 til 2017 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 717 patienter blev randomiseret i forholdet 4:4:4:1:1 til en af fem behandlinger: 5 mg tofacitinib to gange dagligt, 10 mg tofacitinib to gange dagligt, 40 mg subkutan adalimumab hver anden uge, placebo 3 eller 6 måneder efterfulgt af 5 mg tofacitinib to gange dagligt eller placebo 3 eller 6 måneder efterfulgt af 10 mg tofacitinib to gange dagligt. Patienter, der fik placebo, blev skiftet til tofacitinib, hvis de ikke opnåede ACR20 efter 3 eller 6 måneder. Alle patientgrupper modtog samtidig MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling [10].

ORAL-SCAN (NCT00847613): Resultaterne fra ORAL-SCAN er publiceret fra 2013 til 2016 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 800 patienter blev randomiseret i forholdet 4:4:1:1 til: tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo 6 måneder efterfulgt af tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo 6 måneder efterfulgt af tofacitinib 10 mg to gange dagligt. Alle patientgrupper modtog samtidig MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling og havde mindst en opfølgning [11].

## **Infliximab**

ATTRACT (NCT00269867): Resultaterne fra ATTRACT studiet er publiceret i 2000 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 428 patienter blev randomiseret i en 1:1:1:1:1 ratio til infliximab 3 mg/kg hver 8. uge, infliximab 3 mg/kg hver 4. uge, infliximab 10 mg/kg hver 8. uge, infliximab 10 mg/kg hver 4. uge eller placebo, alle i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de randomiserede deltagere [12,13].

ATTEST (NCT00095147): Resultaterne fra ATTEST studiet er publiceret i 2007 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 431 patienter blev randomiseret i en 3:3:2 ratio til abatacept 10 mg/kg (dag 1, 15 og 29 og derefter hver 28. dag), infliximab 3 mg/kg (dag 1, 15, 43 og 85 og derefter hver 56. dag) eller placebo, alle i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [14].

## **Etanercept**

CSP 551 RACAT (NCT00405275): Resultaterne fra CSP 551 RACAT studiet er publiceret i 2013 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret studiedesign med styrke til at detektere non-inferiority. 353 patienter blev randomiseret i en 1:1 ratio til sulfasalazine (1 g dagligt de første 6 uger, derefter 2 g dagligt) og hydroxychloroquin (400 mg dagligt) eller til etanercept (50 mg ugentligt), begge behandlinger i kombination med MTX. Patienter med ingen respons blev blindet skiftet over til den anden studiebehandling. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der fulgte behandlingen, dvs. en modificeret "intention to treat" population [15].

Latin RA (NCT00848354): Resultaterne fra Latin RA er publiceret i 2014 og er baseret på et blindet, randomiseret studiedesign med en 104-ugers ublindat forlængelsesfase. 424 patienter blev oprindeligt randomiseret i en 2:1 ratio til at modtage etanercept 50 mg om ugen eller konventionel DMARD hydroxychloroquin eller sulfasalazine, begge behandlinger i kombination med MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på patienter, der accepterede at deltage i det forlængede studie [16,17].

## **Golimumab**

GO-FORWARD (NCT00264550): 52-ugers resultaterne fra GO-FORWARD studiet er publiceret i 2010 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 444 patienter blev randomiseret i en 3:3:2:2 ratio til placebo og MTX, golimumab 100 mg og placebo, golimumab 50 mg og MTX eller golimumab 100 mg og MTX. Analyse af primære endepunkter blev i dette forlængelsesstudie foretaget på en "intention to treat" population [18].

GLB-Kay (NCT00207714): Resultaterne fra GLB-Kay studiet er publiceret i 2008 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studiedesign. 172 patienter blev randomiseret 1:1:1:1:1 til 50 mg golimumab hver 4. uge, 50 mg golimumab hver 2. uge, 100 mg hver 4. uge, 100 mg hver 2. uge eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på de deltagere, der fulgte behandlingen [19].

## **Certolizumab**

NCT00544154: Resultaterne fra NCT00544154 studiet er publiceret i 2012 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 247 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten 400 mg certolizumab hver fjerde uge + MTX eller placebo + MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle patienter, der havde modtaget mindst en behandling [20].



## Adalimumab

ARMADA (NCT03172325): Resultaterne fra ARMADA studiet er publiceret i 2003 og er baseret på et dobbeltblindet, blok-randomiseret kontrolleret studiedesign. 271 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1:1 til placebo, adalimumab 20 mg, 40 mg eller 80 mg. Alle patientgrupper modtog MTX.

Analysepopulationen er ikke beskrevet, men det antages, at analyserne er foretaget på populationen, der modtog mindst en behandling og en opfølgning (mITT), da der anvendes simpel imputation (last observation carried forward) på missing værdier [21].

Studie	Tidspunkt for gennemførelse af studiet	% Kvinder	Alder i år (gennemsnit)	Sygdomsvarighed i år (gennemsnit)	Antal hævede led (gennemsnit)
ARMADA (NCT03172325)	2015-2016	82,3	56	11,1	16,9
ATTEST (NCT00095147)	2005-2009	87,0	49,4	8,4	20,1
ATTRACT (NCT00269867)	1997-2000	80,0	51	11,0	21,0
CSP 551 RACAT (NCT00405275)	2007-2011	43,3	57,8	5,50	11,1
GLB-Kay (NCT00207714)	2003-2005	74,3	52 (median)	5,6 (median)	13,0 (median)
GO-FORWARD (NCT00264550)	2005-2007	82,0	51,2	8,6	12,0 (median)
NCT00544154	2002-2004	72,2	53	9,4	22,8
Latin RA (NCT00848354)	2009-2013	90,1	48,6	9,0	19,3
ORAL-Scan (NCT00847613)	2009-2011	80,2	53,2	8,8	14,0
ORAL-Standard (NCT00853385)	2009-2011	76,8	55,5	6,9	16,9

Tabel for studiekarakteristika

## 5.1.6 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med infliximab.

### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle, da datagrundlaget er en netværksmetaanalyse. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår ACR50.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er 1,00. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

### Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		0,74 (0,08; 7,58)

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

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til infliximab, hvad angår alvorlige infektioner.

### TSS (vigtigt)

Ansøger har fremsendt følgende narrative beskrivelse

A limited number of studies have investigated impact of the comparators and tofacitinib on inhibition of radiographic progression and as previously discussed by fx Farvelli (Ther Adv Musculoskel Dis, (2012) 4(4) 213–223; Seminars in Arthr Rheum, 43(2014)730–737), meta analyses indirectly comparing different treatments are challenged due to bias and large heterogeneity between studies. Tofacitinib 5 mg twice daily has shown a statistical significant increase in patients that do not progress after 6 month treatment compared to the control arm receiving MTX (Oral scan). The absolute difference from placebo is 11.1% (95% CI: 3.3;19) and this is maintained at month 12. For Certolizumab a reported absolute difference is 17% over control in the RAPID 1 trial and for the infliximab attract trial this is 28-29%. Thus available data suggest that both comparators and tofacitinib 5 mg twice daily significantly increase the rate of "non-progressors". In our meta analysis there is no difference in serious infections in 2nd line combination therapy between tofacitinib and comparators at week 24. Serious infections for tofacitinib 2nd line/3rd line and how it compares to biologics has also been evaluated in a metaanalysis including both randomised controlled trials (66 trials) and long term follow up (22 trials) to encompass also longer term impact on the rate of infections and including a total of 40512 patients (Strand et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:362). The conclusion from this metaanalysis is that risk of serious infections with tofacitinib is comparable to biologics. The incidence rate per 100 patient year for TNF inhibitors were reported to be 4.90 (95 CI 4.4;5.4) and for tofacitinib 3.02 (2.3;4.1) in the randomised trials and 2.5 (2;3) in longer term follow up. Specifically, the IRs for Infliximab was reported to be 6.11, 4.06 for etanercept, 7.59 for certolizumab and 5.31 for golimumab and 5.04 for adalimumab- all with overlapping confidence intervals. In a recent safety analysis, IRs for serious infections with tofacitinib (all doses) remains in the same range over time (up to >54 months) and for tofacitinib 5 mg is reported to be 2.3 (CI 1.8-2.8) (n =2342, PY 3623) (Cohen et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–10).

Det vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til infliximab på TSS er ikke-dokumenterbar.

### HAQ-DI (vigtigt)

Ikke rapporteret for infliximab. Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "Den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI score fra baseline". Ansøger har foretaget følgende narrative beskrivelse:

*An important outcome for treatment of moderate to severe RA is the impact on functional status measured by HAQ-DI. This can be measured either by the change in HAQ-DI score over time or by the number of patients that achieve a clinical relevant change of 0.22. A comparative analysis of the change from baseline was feasible for tofacitinib and the standard treatments etanercept, golimumab and adalimumab. Again comparable responses are observed with absolute differences from placebo ranging between -0.06 to -0.35 but with large individual confidence intervals. A comparative network metaanalysis for the percentage of patients that obtained a clinical relevant HAQ-DI response was not feasible in our hands. The range of absolute differences from placebo observed in the studies that report on HAQ-DI responders in the analysis varies from 2.6-46 % (tofacitinib range from 8-21 %) and is likely impacted by factors such as study design and patient population variations. However, the head-to-head comparison of tofacitinib with adalimumab (oral strategy) shows an absolute difference between the two arms of 3 % with a confidence interval of 3.7;9.4 suggesting a statistical and clinical comparable result between adalimumab+MTX and tofacitinib+MTX in this study. This is further supported by the findings of the Oral Standard study where the absolute difference from placebo is 14.8 % (CI 2.8;26.9) for tofacitinib+MTX and 17 % (CI 5.5;29.4) for adalimumab+MTX again suggesting comparable impact on % HAQ-DI responders.*

På denne baggrund vælger Fagudvalget at tildele tofacitinib **ikke-dokumenterbar merværdi** for denne sammenligning.

### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede for samtlige effektmål, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

## 5.1.7 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept.

### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00

	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,52 (0,52; 4,47)
--	----------------	-----------------------------	-------------------

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept, hvad angår ACR50.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)*

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	3,17 (0,63; 15,64)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

#### *Alvorlige infektioner (vigtigt)*

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,92 (0,09; 9,05)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til etanercept

hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvordan den relative forskel er udregnet.

#### TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til etanercept på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

#### HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

#### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

### 5.1.8 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med golimumab.

#### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab, hvad angår ACR50.

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
--	--

Absolut forskel	5 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,37 (0,54; 3,51)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

### Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		1,18 (0,09; 13,38)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til golimumab hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvordan den relative forskel er udregnet.

### TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til golimumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

### HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.



5.1.9 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab.

ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

### Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
		1,50 (0,09; 22,31)

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til certolizumab, hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvorledes den relative forskel er udregnet.

### TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til certolizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

### HAQ-DI (vigtigt)

Ikke rapporteret. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til certolizumab på HAQ-DI er **ikke-dokumenterbar**.

### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

## 5.1.10 B) Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab.

### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab hvad angår ACR50.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

### Alvorlige infektioner (vigtigt)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 1,64 (0,36; 8,62)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi.** 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til adalimumab, hvad angår alvorlige infektioner. Sekretariatet bemærker, at det ikke fremgår af ansøgningen, hvorledes den relative forskel er udregnet.

### TSS (vigtigt)

Ansøger har medsendt en narrativ beskrivelse, der er indsat i afsnit 5.16B. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til adalimumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

### HAQ-DI (vigtigt)

Rapporteret som "change from baseline to 24 weeks" i forhold til placebo. Da dette effektmål er rapporteret anderledes end angivet i protokollen, vurderes merværdien at være **ikke-dokumenterbar** på dette effektmål.

### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

#### 5.1.11 B) Samlet vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet at være **meget lav**, da den var meget lav for alle sammenligninger på de kritiske effektmål.

#### 5.1.12 B) Konklusion for bionave patienter, som også behandles med MTX

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Denne vurdering er især baseret på de kritiske effektmål, og fagudvalget gør opmærksom på, at der ikke var et fuldstændigt datagrundlag på alle ønskede effektmål.

#### 5.1.13 Samlet konklusion

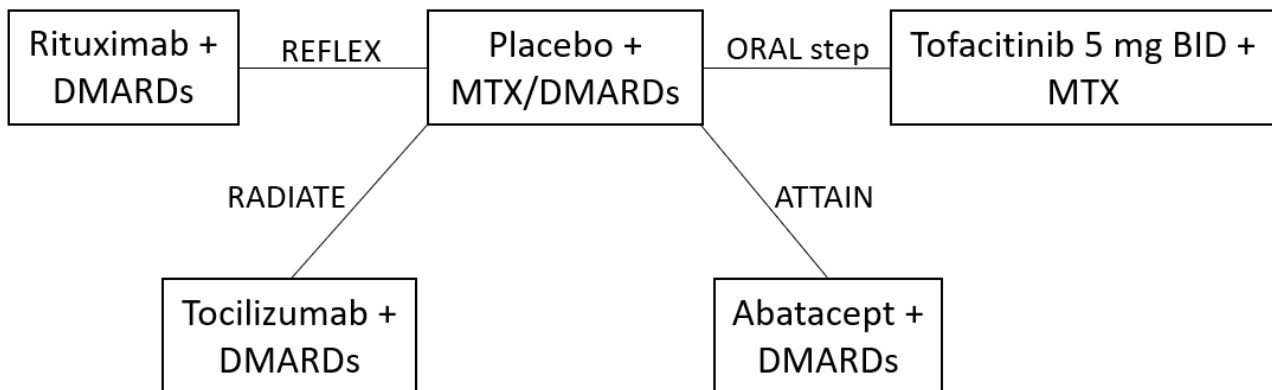
Fagudvalget vælger at lægge størst vægt på den direkte sammenligning med adalimumab, da der her var evidens af den højeste kvalitet (moderat fremfor meget lav) og data på flest effektmål. På baggrund af dette vurderes det, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

### 5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

#### 5.2.1 *Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab, abatacept og tocilizumab i kombination med csDMARD.*

I sammenligningen af tofacitinib med rituximab, abatacept og tocilizumab indgår fire RCT studier. Disse er beskrevet nedenfor. Figur 3 viser netværket, som danner grundlag for de nedenstående sammenligninger.



Figur 3: Oversigt over netværk og studier som indgår i de statistiske sammenligninger for kliniske spørgsmål 2. Modificeret fra Vieira et al [8]

### Karakteristika

**ORAL STEP (NCT00960440):** Resultaterne fra ORAL STEP studiet er publiceret i 2013, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase 3 studiedesign. 399 patienter blev randomiseret 2:2:1:1 til tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo i 12 uger med efterfølgende skift til 5 mg tofacitinib to gange dagligt i 12 uger eller placebo i 12 uger med efterfølgende skift til 10 mg tofacitinib to gange dagligt ligeledes i 12 uger. Alle grupper fik MTX i kombination med enten tofacitinib eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling og en opfølgning (efter 3 måneder) [22].

**ATTAIN (NCT00048581):** Resultaterne fra ATTAIN studiet er publiceret i 2005/2006, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase 3 studiedesign. 393 patienter blev randomiseret i en 2:1 ratio til at modtage enten ~10mg/kg abatacept (dag 1 og 15 og herefter hver 28 dag) + DMARDs eller placebo + DMARDs. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling [23,24].

**RADIATE (NCT00106522):** Resultaterne fra RADIATE studiet er publiceret 2008/2012, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 499 patienter blev randomiseret 1:1:1 til enten 8 mg/kg tocilizumab (i.v. hver fjerde uge) + MTX, 4 mg/kg tocilizumab (i.v. hver fjerde uge) + MTX eller placebo + MTX. I denne kontekst vil kun gruppen, der fik 8 mg/kg tocilizumab, blive sammenlignet med placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum en behandling [25,26].

**REFLEX (NCT00468546):** Resultaterne fra REFLEX studiet er publiceret 2006/2008, og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 308 patienter fik rituximab (1000 mg, 2 gange på en måned) + MTX og 209 patienter fik placebo + MTX. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på en modificeret "intention to treat" population bestående af 499 patienter (21 blev ekskluderet) [27,28].

Nedenfor er oplyst de kritiske og vigtige effektmål, som indgår i studierne, samt opfølgningstid for studierne.

	<b>ORAL STEP (NCT00960440)</b>	<b>ATTAIN (NCT00048581)</b>	<b>RADIATE (NCT00106522)</b>	<b>REFLEX (NCT00468546)</b>
Kritiske effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>
Vigtige effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlige infektioner</li> <li>• HAQ-DI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlige infektioner</li> <li>• HAQ-DI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlige infektioner</li> <li>• TSS (Genant modified)</li> <li>• HAQ-DI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlige infektioner</li> <li>• HAQ-DI</li> </ul>
Opfølgningstid	24 uger (12 uger)*	24 uger	24 uger	2 år

\* Analyser på primære endepunkter foretaget efter 12 ugers opfølgning.

### Populationer

Studierne inkluderer patienter, der har utilstrækkeligt respons (inadequate response, IR) på behandling med TNF alfa-hæmmere. Definitionen af TNFi-IR varierede på tværs af studierne. I ORAL STEP (tofacitinib), RADIATE (tocilizumab) og REFLEX (rituximab) studierne var TNFi-IR defineret som intolerans overfor behandlingen, mens ATTAIN studiet definerede TNFi-IR på baggrund af manglende effekt af behandlingen. Inklusions- og eksklusionskriterier i de fire studier var sammenlignelige.

Populationerne i de fire studier er præsenteret i tabellen nedenfor i form af patientkarakteristika for placebogrupperne. Der er ikke afgørende forskelle mellem placebogruppen og interventionsgruppen i de tre studier

	<b>ORAL STEP (NCT00960440)</b>	<b>ATTAIN (NCT00048581)</b>	<b>RADIATE (NCT00106522)</b>	<b>REFLEX (NCT00468546)</b>
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2009-2011	2002-2009	2005-2007	2003-2005
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	11,3 (0,4-47,0)*	11,4 ± 8,9	11,4 ± 9,2	11,7 ± 7,7
Alder (gennemsnit ±SD)	54,4 ± 11,3	52,7 ± 11,3	53,4 ± 13,3	52,8 ± 12,6
% Kvinder	80,3	79,7	79,0	81,0
Hævede led (gennemsnit ±SD)	17,2 ± 10,7	22,0 ± 10,0	18,9 ± 11,1	22,9 ± 12,7
DAS28-ESR (mean±SD)	6,4 ± 1,1	6,5 ± 0,8	6,8 ± 1,06	6,8 ± 1,0

**Tabel for studiekarakteristika.**

\* Gennemsnit (range).

## 5.2.2 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med abatacept.

ATTAIN (abatacept) rapporterer ikke resultater efter 12 ugers opfølgning og ORAL-STEP (tofacitinib) rapporterer ikke resultater efter 24 ugers opfølgning. ORAL-STEP data er dog ekstrapoleret fra 12 til 24 uger, så der kan foretages en sammenligning ved 24 uger. Det er dog ikke tydeligt, hvordan der er ekstrapoleret, og sekretariatet og fagudvalget vurderer, at der ikke umiddelbart kan foretages sammenligninger ved 24 uger. Sammenligningerne præsenteres på trods af dette nedenfor, men må betragtes som narrative. Derfor er de statistiske sammenligninger kun medtaget til orientering.

### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	13 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00 0,97 (0,57;1,64)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Der ses en forskel på 13 procentpoint mellem patienter i tofacitinib behandling og abatacept, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Dertil kommer, at resultaterne vedrørende tofacitinib er ekstrapoleret fra 12 ugers data, og ikke er direkte sammenlignelige med 24 ugers resultaterne for abatacept, hvorfor dette må betragtes som en narrativ og ikke en kvantitativ sammenligning. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til abatacept, hvad angår ACR50.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser+ (kritisk)

ATTAIN (abatacept) rapporterer resultater vedrørende uønskede hændelser efter 24 ugers opfølgning, mens ORAL-STEP (tofacitinib) rapporterer resultater efter 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.



Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	-1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Der er 1 procentpoint færre patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser i tofacitinibbehandling sammenlignet med abatacept. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til abatacept hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

#### *Alvorlige infektioner (vigtigt)*

ATTAIN (abatacept) rapporterer resultater vedrørende uønskede hændelser efter 24 ugers opfølgning, mens ORAL-STEP (tofacitinib) kun har data efter 12 ugers opfølgning. Resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige. Derudover forekommer der ingen alvorlige infektioner i ORAL-STEP studiet, og det er ikke meningsfyldt at udregne relative forskelle.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	0 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Der ses ingen absolut forskel mellem de to behandlinger i forhold til udvikling af alvorlige infektioner, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at

tofacitinib har **ikke-dokumenterbar merværdi** i forhold til abatacept, hvad angår udvikling af alvorlige infektioner.

#### TSS (vigtigt)

Ikke rapporteret i ATTAIN og ORAL-STEP studierne. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til abatacept på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

#### HAQ-DI (vigtigt)

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "Den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI score fra baseline". ATTAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP har ekstrapoleret data fra uge 12 og rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,33 efter 24 uger, mens ATTAIN rapporterer en ændring på -0,34.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at der er **ikke-dokumenterbar merværdi** af tofacitinib i forhold til abatacept for dette effektmål.

#### Vurdering af evidensens kvalitet

Da der er foretaget en indirekte sammenligning mellem to studier med forskellig opfølgningstid, må denne betragtes som en narrativ sammenligning. Derfor vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

### 5.2.3 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med tocilizumab.

#### ACR50 (kritisk)

RADIATE (tocilizumab) har resultater ved 12 ugers opfølgning på ACR50, og sammenligningerne foretages derfor på baggrund af disse data.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	15 procentpoint	-1 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,68 (0,38;1,19)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Der ses en forskel på -1 procentpoint mellem patienter i tofacitinib behandling og tocilizumab, hvilket antyder en større effekt af tocilizumab. Forskellen er dog væsentligt mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår ACR50.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)*

RADIATE (tocilizumab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	3 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Der er 3 procentpoint flere patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser i tofacitinib-behandling sammenlignet med tocilizumab. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover, udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

#### *Alvorlige infektioner (vigtigt)*

RADIATE (tocilizumab) rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) kun har data ved 12 ugers opfølgning, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige. Derudover forekommer der ingen alvorlige infektioner i ORAL-STEP studiet, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	5 procentpoint	-2 procentpoint	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	NA

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Der ses en lille absolut forskel på -2 procentpoint mellem de to behandlinger i forhold til udvikling af alvorlige infektioner. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til tocilizumab, hvad angår udvikling af alvorlige uønskede hændelser.

#### *TSS (vigtigt)*

Ikke afrapporteret i RADIATE og ORAL-STEP studierne. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til tocilizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

#### *HAQ-DI (vigtigt)*

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "Den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI score fra baseline". ATAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,25 efter 12 uger, mens RADIATE rapporterer en ændring på -0,32.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at tofacitinib har **ikke-dokumenterbar merværdi** i forhold til tocilizumab for dette effektmål.

#### *Vurdering af evidensens kvalitet*

Da ORAL-STEP studiet kun rapporterer uønskede hændelser ved 12 ugers opfølgning, og RADIATE rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning, må sammenligningerne der vedrører disse effektmål betragtes som narrative. Dermed, vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

## 5.2.4 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med rituximab.

### ACR50 (kritisk)

REFLEX (rituximab) har resultater ved 12 ugers opfølgning på ACR50, og sammenligningerne foretages derfor på baggrund af disse data.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	15 procentpoint		4 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,85 (0,54 ; 1,41)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Der ses en forskel på 4 procentpoint mellem patienter i tofacitinibbehandling og behandling med rituximab, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på 15 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår ACR50.

### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

REFLEX studiet (rituximab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 ugers opfølgning, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger	
Absolut forskel	5 procentpoint		1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,56 (0,06; 3,61)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Der ses en forskel på -1 procentpoint mellem patienter behandlet med tofacitinib og rituximab, hvilket antyder en større effekt af tofacitinib. Forskellen er dog mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Derudover, udgør opfølgningstiden i de to studier en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

#### Alvorlige infektioner (vigtigt)

REFLEX (rituximab) har resultater ved 24 ugers opfølgning på uønskede hændelser, mens ORAL-STEP (tofacitinib) har data ved 12 uger, resultaterne vedrørende dette endepunkt sammenlignes dermed for to forskellige opfølgningsperioder, og er ikke direkte sammenlignelige.

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Der ses en forskel på 1 procentpoint mellem patienter i tofacitinibbehandling og rituximab, hvilket er mindre end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på -5 procentpoint, og samtidig ses ikke en statistisk signifikant forskel på den relative forskel. Opfølgningstiden i de to studier udgør en vigtig forskel, der gør det svært at foretage en meningsfuld sammenligning, og det er ikke muligt at udregne relative forskelle. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** i forhold til rituximab, hvad angår udvikling af alvorlige uønskede hændelser.

#### TSS (vigtigt)

Total Sharp Score (Genant modified) er rapporteret i REFLEX studiet, men ikke i ORAL-STEP. Det er derfor ikke muligt at sammenligne resultater for dette endepunkt. Dermed vurderes, at den kliniske merværdi af tofacitinib i forhold til tocilizumab på TSS er **ikke-dokumenterbar**.

#### HAQ-DI (vigtigt)

Ifølge protokollen er dette endepunkt defineret som: "Den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0.22 i HAQ-DI score fra baseline". ATAIN og ORAL-STEP studierne rapporterer ændring i gennemsnitlig HAQ-DI fra baseline til opfølgning, og det er derfor ikke muligt at vurdere det endepunkt, der er defineret i protokollen.

ORAL-STEP rapporterer en ændring i gennemsnitlig HAQ-DI på -0,25 efter 12 uger, mens REFLEX rapporterer en ændring på -0,24.

På denne baggrund, vurderer fagudvalget at tofacitinib har **ikke dokumenterbar merværdi** i forhold til abatacept for dette effektmål.

#### *Vurdering af evidensens kvalitet*

Da ORAL-STEP studiet kun rapporterer uønskede hændelser ved 12 ugers opfølgning, og REFLEX rapporterer resultater ved 24 ugers opfølgning, må sammenligningerne, der vedrører disse effektmål, betragtes som narrative. Dermed, vurderes evidensens kvalitet at være **meget lav**.

#### 5.2.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for tofacitinib, sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA der skal skifte biologisk behandling, er samlet set vurderet som værende meget lav, da der for alle sammenligninger på mindst et af de kritiske effektmål indgår narrative sammenligninger. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet at være **meget lav**.

#### 5.2.6 Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, ud fra indirekte sammenligninger, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget gør opmærksom på, der ikke var et fuldstændigt datagrundlag for alle sammenligninger

#### 5.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

##### *5.3.1 Gennemgang af studier for klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept, certolizumab og adalimumab, som monoterapi*

I sammenligningen af tofacitinib med etanercept, certolizumab og adalimumab indgår fire RCT studier. Disse er beskrevet nedenfor.

ORAL SOLO (NCT00814307): Resultaterne fra ORAL SOLO studiet er publiceret i 2012 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret fase-3 studiedesign. 611 patienter blev randomiseret 4:4:1:1 til at modtage tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt, placebo i 3 måneder med efterfølgende skift til tofacitinib 5 mg to gange dagligt i tre måneder eller placebo i tre måneder med efterfølgende skift til 10 mg tofacitinib to gange dagligt ligeledes i tre måneder. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [29].

FAST4WARD (NCT00548834 certolizumab): Resultaterne fra FAST4WARD studiet er publiceret i 2009 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 220 patienter blev randomiseret i en 1:1 ratio til at modtage subkutan certolizumab pegol 400 mg hver fjerde uge eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [30].

ADA (adalimumab): Resultaterne fra ADA studiet er publiceret i 2004 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase3-studiedesign. 544 patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til at modtage enten adalimumab 20 mg hver anden uge, adalimumab 20 mg om ugen, adalimumab 40 mg hver anden uge, adalimumab 40 mg om ugen eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog minimum én behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [31].

ETN (etanercept): Resultaterne fra ETN studiet er publiceret i 1999 og er baseret på et dobbeltblindet, randomiseret og kontrolleret fase-3 studiedesign. 234 patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage enten subkutan etanercept 10 mg to gange om ugen, etanercept 25 mg to gange om ugen eller placebo. Analyse af primære endepunkter blev foretaget på alle deltagere, der modtog behandling, dvs. en modificeret "intention to treat" population [32].

	<b>ORAL SOLO NCT00814307</b>	<b>FAST4WARD NCT00548834</b>	<b>ADA</b>	<b>ETN</b>
Kritiske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR50</li> <li>• Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</li> </ul>
Vigtige effektmål				
Opfølgningstid	6 måneder	24 uger	26 uger	6 måneder



## Populationer

Populationerne i de tre studier er præsenteret i tabellen nedenfor i form af patientkarakteristika for placebogrunderne. Der er ikke afgørende forskelle mellem placebogruppen og interventionsgruppen i de tre studier

	<b>ORAL SOLO</b>	<b>FASTFORWARD</b>	<b>ADA</b>	<b>ETN</b>
Tidspunkt for gennemførelse af studiet	2009-2010	2003-2004	2000-2001	Før 1999
Sygdomsvarighed i år (gennemsnit±SD)	7,7 (0,2-28,0)*	10,4 ± 9,6	11,6 ± 9,3	12**
Alder (gennemsnit ±SD)	49,7 ± 12,4	54,9 ± 11,6	53,5 ± 13,2	51**
% Kvinder	86,1	89	77,3	76**
Hævede led (gennemsnit ±SD)	17,3 **	28,3 ± 12,5	19,8 ± 9,3	25 (0-68)*
DAS28-ESR (mean±SD)	6,65 **	6,3 ± 0,9	7,09 ± 0,87	***

**Tablet for studiekarakteristika.**

\* Gennemsnit (range).

\*\* Ingen data på SD

\*\*\* Ingen data

### 5.3.2 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med etanercept

#### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til etanercept hvad angår ACR50.

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til etanercept, hvad angår ACR50.

#### Alvorlige infektioner (vigtigt)

Ansøgningen indeholder følgende narrative beskrivelse:

*There were no reports of serious infections in the oral solo trial in the double blinded 3 months period. Between month 3-6, two cases of serious infections were reported for the tofacitinib group. In the 12 month oral strategy trial a total of 2% (n=6) reported serious infection which is the same rate as in adalimumab+MTX. 1.8% (n=2) reported serious infections during 26 weeks treatment with certolizumab in the fast4ward trial compared to zero in the placebo arm. In the adalimumab trial (van der Putte) 10 (out of 434 patients treated with different doses) reported serious infection in the active arms compared to none in the placebo group. No serious infections were reported in the etanercept monotherapy trial tofacitinib*

På denne baggrund tildeles tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### TSS (vigtigt)

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### HAQ-DI (vigtigt)

Ansøgningen indeholder følgende narrative beskrivelse:

*Due to lack of data, evaluation of physical function using HAQ-DI change from baseline or percentage of responders was not feasible in the metaanalysis. In the tofacitinib oral solo trial the absolute difference from*

placebo was 17.7% (95% CI 6.5;28.8) in percentage of patients with clinical meaningful response at week 12 and this was statistically significant. The only other monotherapy trial reporting on HAQ-DI responders is the certolizumab "fast4ward" trial where the absolute difference from placebo is 37% at week 24. Different reporting times and differences in trials makes comparisons unfeasible between these two trials. The absolute difference in change from baseline is -0.31 for adalimumab at week 26, -0.49 for certolizumab at week 24 and -0.31 (95% CI -0.43;0.19) for tofacinib at week 12

På denne baggrund tildeles tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision" da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

### 5.3.3 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med certolizumab

#### ACR50 (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,63 (0,06 ; 8,63)

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til certolizumab hvad angår ACR50.

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering			Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint		NA
	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	

Relative forskelle	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	0,13 (0,01; 3,89)

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til certolizumab, hvad angår ACR50.

#### *Alvorlige infektioner (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *TSS (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *HAQ-DI (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *Vurdering af evidensens kvalitet*

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

### 5.3.4 Resultater vedr. vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib sammenlignet med adalimumab

#### *ACR50 (kritisk)*

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	15 procentpoint	NA

Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	1,60 (0,14; 18,27)

**Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Ansøger har ikke rapporteret absolutte forskelle. Den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi i forhold til adalimumab, hvad angår ACR50.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Indirekte sammenligning foretaget af ansøger
Absolut forskel	5 procentpoint	Kan ikke udregnes (Medicinrådets sekretariat)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00

**Tablet for vurdering af klinisk merværdi. 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.**

Den øvre grænse på konfidensintervallet ligger betragteligt under væsentlighedskriteriet for stor merværdi. Imidlertid er der ikke foretaget en sammenligning af den absolutte forskel i ansøgningen. I studiet af adalimumab [31] var der efter 6 måneder et frafald på 27,2 % i den behandlede gruppe og 56,4 % i placebogruppen. I studiet af tofacitinib kunne frafald i forhold til placebo kun opgøres efter 3 måneder, da der ikke indgik en placebogruppe efter 6 måneder. Her var der et frafald på 4,1 % i placebogruppen og 0,8 % i tofacitinibgruppen. Det er ikke muligt at foretage en meningsfuld sammenligning af absolutte forskelle på dette grundlag, idet det er åbenlyst, at der er væsentlige forskelle i rapporteringen af dette effektmål mellem de to studier. På denne baggrund vælger fagudvalget at tildele tofacitinib en **ikke-dokumenterbar merværdi** på dette effektmål ud fra de ovenstående data. Det kan ikke udelukkes, at tofacitinib har en klinisk merværdi på dette effektmål versus denne komparator, men netværksmetaanalysens datagrundlag betragtes ikke som tilstrækkeligt for en nærmere kategorisering.

I ansøgningens komparative analyse indgår følgende beskrivelse, som understøtter den ovenstående kategorisering: *Regarding withdrawals due to adverse events the meta analysis show comparable responses (OR 0.13 and 0.61) to etanercept and certolizumab. The observed OR of 0.05 (95 % CI 0.01;0.51) in comparison to adalimumab monotherapy suggest a favorable profile of tofacitinib over adalimumab in regards to withdrawals due to AEs. In the head to head trial with adalimumab (oral strategy) the percentage of patients withdrawing from the adalimumab+MTX arm is 10 %, 7 % in the tofacitinib+MTX arm and 6 % in the tofacitinib monotherapy arm in 12 months follow up. Thus the difference of 4 % between adalimumab+MTX and tofacitinib monotherapy is within the margin of 5% stated by the protocol to be clinically relevant. Another metaanalysis was recently performed by Tarp et al (Semin Arthritis Rheum. 2017 Jun;46(6):699-708) using amongst others slightly different search strategy and inclusion/exclusion criterias. The details of the search strategies and inclusion/exclusion criterias can be found in Bergrath et al 2017 as well as Tarp et al 2017. In both analyses medline, embase and cochrane central register of controlled trials were searched. In addition, conference porceedings from ACR and EULAR was searched in Bergrath et al, 2017 and clinicaltrials.gov was searched in Tarp et al, 2017. One of the reported different inclusion/exclusion criteria is the inclusion of only DMARD inadequate responders (as per our approved indication) in the Bergrath study, whereas also DMARD naive patient populations were included in Tarp et al, 2017. Additionally anakinra and rituximab was also investigated in Tarp et al, which is not the case for our*

*analysis* The analysis by Tarp et al found that tofacitinib was statistically significantly more likely to elicit an ACR50 response compared to amongst others certolizumab and adalimumab. On the other hand this analysis did not find any difference in withdrawals due to adverse events.

#### *Alvorlige infektioner (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *TSS (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder ikke dokumentation for dette effektmål, hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *HAQ-DI (vigtigt)*

Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse på dette effektmål (se 5.3.2), hvorfor tofacitinib tildeles en **ikke-dokumenterbar merværdi**.

#### *Vurdering af evidensens kvalitet*

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav, da der nedgraderes for "indirectness" (grundet indirekte sammenligninger) og to niveauer for "imprecision", da konfidensintervallerne er så brede, de både indeholder en positiv og en negativ merværdi. Risiko for bias er i den konkrete sag af hensyn til sagsbehandlingstiden ikke vurderet, da evidensens kvalitet under alle omstændigheder vil være meget lav.

### 5.3.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet at være **meget lav**, da den var meget lav for alle sammenligninger på de kritiske effektmål.

### 5.3.6 Konklusion for den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i monoterapi til bionave patienter

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ud fra det eksisterende datagrundlag ikke kan tildeles en kategori i dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget foreslår dog, ud fra en klinisk vurdering delvist baseret på evidensen for bionave patienter (se 5.1), at tofacitinib tildeles ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget vælger at vurdere, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**. Fagudvalget gør opmærksom på, datagrundlaget ikke var tilstrækkeligt og der indgår en klinisk vurdering.

## 5.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

I den endelig ansøgning anføres det, at der ikke eksisterer randomiserede, kontrollerede forsøg som undersøger intervention eller komparator i den angivne population. Ansøgningen indeholder en narrativ beskrivelse af en posthoc-analyse af et mindre antal patienter fra den angivne population fra ORAL SOLO studiet [29]. Da ansøger selv angiver, at der ikke kan drages en konklusion vedrørende tofacitinibs effekt og bivirkninger i denne population, vælger fagudvalget at vurdere den kliniske merværdi som ikke dokumenterbar på baggrund af den manglende evidens.

### Ansøgers konklusion:

*We were not able to identify any randomised, controlled trials investigating tocilizumab or tofacitinib in third line monotherapy.*

### *Summary of analysis:*

*A posthoc analysis of data in our oral solo study revealed a small number (n = 27 in the placebo arm and n= 41 in the tofacitinib arm) of included patients that had previously been treated with biologics before entering the oral solo study. Post-hoc analysis of these patients reveal numerical higher ACR50 response rates (26 versus 15 %), HAQ-DI responders (60 versus 37.5 %) and DAS28 (9.8 versus 7.4 %).*

*Discontinuations due to AEs were 3.6 % in the placebo group and 2.4 % in the tofacitinib group and there were no serious infections reported in either subgroup. However, due to the low number of patients and the post-hoc nature of the analysis no conclusions to the efficacy and safety of tofacitinib monotherapy following biologics can be accurately made."*

Imidlertid mener fagudvalget ikke, at der er grund til at antage, at patienter i monoterapi som skal skifte behandling adskiller sig fra bionative patienter i monoterapi på områder, som vil have væsentlig betydning for effekt eller bivirkning af de lægemidler, som er godkendt med denne indikation. Derfor foreslår fagudvalget, baseret på en klinisk vurdering, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** for denne population. Da denne vurdering er baseret på narrativ evidens, er evidensens kvalitet meget lav.

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. Evidensens kvalitet vurderes som **meget lav**.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at tofacitinib er en tabletbehandling, og at dette kan påvirke patienternes præferencer i forhold til valg af behandling, idet tabletformen alt andet lige vil betyde, at patienten bliver uafhængig af at skulle møde på sygehuset til infusion eller ved injektion afhente og opbevare medicinen samt stikke sig selv.

**Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel med anden virkningsmekanisme end de allerede godkendte lægemidler kan have væsentlig værdi for enkelte patienter.**

Fagudvalget udtrykker bekymring for langtidsbivirkninger og sjældne bivirkninger, som evt. først observeres efter den kliniske udvikling af lægemidlet.



## 7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- Ingen klinisk merværdi som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- Ingen klinisk merværdi som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- Ingen klinisk merværdi som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- Ingen klinisk merværdi som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

## 8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tofacitinib til patienter med moderat til svær reumatoid artrit giver

- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling
- **Ingen klinisk merværdi** som monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat til meget lav.

## 9 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter National Årsrapport 2015. 2015.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis ( RA ). København; 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. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:8417249.
8. Vieira M-C, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein G V. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628–2641.e5.
9. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;390(10093):457–68.
10. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19.
11. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70.
12. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-

tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. *Lancet*. 1999;354(9194):1932–9.

14. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1096–103.
15. O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307–18.
16. Machado DA, Guzman R, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Shen Q, et al. Two-Year Safety and Efficacy Experience in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis Treated with Etanercept and Conventional Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs in the Latin American Region. *Open Rheumatol J*. 2016;10(1):13–25.
17. Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, et al. Open-Label Observation of Addition of Etanercept Versus a Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy in the Latin American Region. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(1):25–33.
18. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1129–35.
19. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):964–75.
20. Choy E, Mckenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1226–34.
21. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45.
22. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9865):451–60.
23. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1114–23.
24. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1238–46.
25. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised

placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–23.

26. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1860–9.
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–806.
28. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):785–93.
29. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507.
30. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805–11.
31. van de Putte LBA. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):508–16.
32. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall E a, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478–86.

## 10 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

### Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Jane Skov, ph.d.	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Jeppe Schultz Christensen, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker	

## 11 Bilag 2 Opdateret litteratursøgning

Litteratursøgningen i den endelige ansøgning baserer sig på to publicerede netværksmetaanalyser. Efter aftale med Medicinrådets sekretariat blev litteratursøgningen fra disse opdateret med følgende resultat:

“A follow-up search to identify relevant clinical trials published after the above searches was carried out in Medline on the terms "comparator name or tofacitinib" and "rheumatoid arthritis" for the period: april 2015-june 2017 for clinical trials investigating 2nd line therapy and july 2013 to june 2017 for clinical trials investigating 3rd line therapy. All identified publications (253) were screened on abstract and/or article level for relevance according to the methods described in Bergrath and Vieira et al respectively. The following studies were excluded: lack of outcomes 41, duplications: 18, study population:79, study design:88 and 22 due to comparator/intervention. The last 5 studies (Oral strategy, RA-BEAM, 2 phase 2b studies including adalimumab as a comparator arm in 2nd line therapy (mono and combination respectively) and 1 phase 2b study including tocilizumab in third line therapy), which are discussed in the context of the network meta-analysis results.”

## 12 Bilag 3: GRADE evidensprofiler

### 12.1 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib, klinisk spørgsmål 1

#### Evidensprofil for klinisk spørgsmål 1A, direkte sammenligning mellem tofacitinib og adalimumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tofacitinib	adalimumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 (follow up: 6 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious <sup>a</sup>	Not serious <sup>b</sup>	Not serious	None	173/376 (46.0%)	169/386 (43.8%)	RR 1.05 (0.90 to 1.23)	22 more per 1.000 (from 44 fewer to 101 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
HAQ-DI (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious <sup>a</sup>	Not serious <sup>b</sup>	Not serious	None	264/376 (70.2%)	260/386 (67.4%)	RR 1.04 (0.95 to 1.15)	27 more per 1.000 (from 34 fewer to 101 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
withdrawals (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious <sup>a</sup>	Not serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	None	26/376 (6.9%)	37/386 (9.6%)	RR 0.72 (0.45 to 1.17)	27 fewer per 1.000 (from 16 more to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ○ MODERATE	CRITICAL
serious infections (follow up: 12 months)												
1	Randomised trials	Not serious	Not serious <sup>a</sup>	Not serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	None	10/376 (2.7%)	6/386 (1.6%)	RR 1.71 (0.63 to 4.70)	11 more per 1.000 (from 6 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕⊕ ○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### *Forklaringer*

- a. Kun et studie indgår, men data fra metaanalyser giver tilsvarende resultater. Derfor nedgraderes der ikke.
- b. Ikke alle patienter er bionative i studiet, hvilket er definerende for populationen i det kliniske spørgsmål, og patienterne er yngre end en typisk dansk population. Fagudvalget finder ikke, dette er grund til at nedgradere evidensens kvalitet
- c. Konfidensinterval overlapper 0 og mindste klinisk relevante forskel



*Risk of bias er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** og der vurderes ikke at være alvorlig risiko for bias:*

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	"Predetermined randomization schedule"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	"Interactive voice response system"
Blinding of participants and personel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	"Tripple dummy" placebo
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	"Blinding of investigators"
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	Der er ikke rapporteret data på ITT populationen, men på alle patienter som har modtaget mindst en dosis. Da kun 2 ud af 378 og 388 patienter i hver gruppe ikke fik en dosis, vurderes dette ikke at medføre risiko for bias. Manglende data er imputeret med "last observation carried forward" og withdrawals regnes som non-responders
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> <li>• Uklar risiko for bias</li> <li>• Høj risiko for bias</li> </ul>	