

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

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase inhibitor
Administration/dosis	Tabletter 5 mg 2 gange dagligt.
EMA Indikation	<i>Xeljanz in combination with MTX is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy.</i>
Godkendelsesdato	28/5-18
Offentliggørelsesdato	28/5-18
Dokumentnummer	19683
Versionsnummer	1.0
Fagudvalget og sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen findes i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Tofacitinib.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionave patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA uden samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?.....	6
3.3	Klinisk spørgsmål 3: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionave patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?.....	7
3.4	Klinisk spørgsmål 4: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?.....	7
3.5	Valg af effektmål.....	8
3.5.1	Kritiske effektmål.....	9
3.5.2	Vigtige effektmål.....	9
3.5.3	Mindre vigtige effektmål.....	10
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling/analyse.....	13
6	Andre overvejelser.....	14
7	Referencer.....	15
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16

Forkortelser

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

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tofacitinib som mulig standardbehandling til psoriasisartrit (PsA). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt i den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tofacitinib modtaget den 18. april 2018.

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

2 Baggrund

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

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

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

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

2.2 Tofacitinib

Tofacitinib virker ved at binde sig til og hæmme Janus kinase-familiens enzymer. Den anbefalede dosis forventes at være 5 mg 2 gange dagligt. Tofacitinib gives som tablet, og patienten kan selv administrere behandlingen.

3 Kliniske spørgsmål

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

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

Tabel 1 Oversigt over patientpopulationer og komparatorer ved de kliniske spørgsmål

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

Population

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

Intervention

Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt.

Komparator

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

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [4], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab og secukinumab (150 mg), der alle anbefales som førstelinjebehandlinger.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 2.

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

Population

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

Intervention

Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt.

Komparator

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

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 2.

3.3 Klinisk spørgsmål 3: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bionaive patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med adalimumab?

Population

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

Intervention

Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt.

Komparator

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

Den valgte komparator beror på det foreliggende dokumentationsgrundlag og den gældende behandlingsvejledning [4], hvor adalimumab er fundet ligestillet med infliximab og secukinumab, der begge anbefales som 1. linjebehandlinger [1].

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 2.

3.4 Klinisk spørgsmål 4: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib til bioerfarne patienter med PsA og samtidig moderat til svær plaque psoriasis, sammenlignet med secukinumab?

Population

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

Intervention

Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt.

Komparator

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

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 2.

3.5 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimer kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
American College of Rheumatology respons (ACR50)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtig	Behandlingsophør grundet manglende effekt	Andel Patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår en ændring på 0,22 point på scoren	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
Modified Total Sharp Score (mTSS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter uden progression	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.
Psoriatic Area and Severity Index (PASI75)*	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne
SF-36	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring	Forskel på 0.5 SD mellem grupperne
Alvorlige infektioner	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne

Tabel 2 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

* Kun for klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor patienterne har PsA og moderat til svær plaque psoriasis

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

3.5.1 Kritiske effektmål

American College of Rheumatology respons (ACR50)

Det primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), patientens vurdering af smerte, lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP). Fagudvalget vurderer, at en 50 % forbedring er et patientrelevant effektmål, og betragtes her som tilstrækkeligt for at definere respons. En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (tofacitinib vs. komparator) på 15 procentpoint.

3.5.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

Behandlingsopgør grundet manglende effekt

Fagudvalget mener, dette er et vigtigt effektmål, da forskelle i manglende effekt af lægemidler med potentielle bivirkninger skal afdækkes. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne er klinisk relevant.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Dette er inkluderet som et mål for patienternes invaliditet/funktionstab. Det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [5]. HAQ-DI er valgt grundet stor relevans for gigtpatienter, og fordi det anvendes i dansk klinisk praksis og bl.a. registreres ved ambulante besøg.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positiv respons. Respons er defineret som en ændring på 0,22 i HAQ-DI-score fra baseline [6].

SF-36

Fagudvalget vurderer, at kun få sygdomsspecifikke livskvalitetsmål er valideret for populationen af patienter med PsA. Derfor ønsker fagudvalget livskvalitet rapporteret for det generiske instrument SF-36. Såfremt der ikke findes data fra SF-36, kan andre instrumenter anvendes, eksempelvis global VAS. I så fald bedes ansøger redegøre for valg og validitet af instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD) [7], og fagudvalget har derfor angivet en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevant forskel.

Modified Total Sharp Score (mTTS)

Fagudvalget ønsker at benytte et radiografisk effektmål, der kan tolkes som udtryk for leddestruktion og dermed sygdomsprogression. Fagudvalget ønsker at benytte en modificeret udgave af Total Sharp Score (mTSS) som er udviklet til scoring af patienter med PsA [8]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som andel af patienter uden progression, hvor 10 procentpoint betragtes som en relevant forskel mellem grupperne.

Psoriatic Area and Severity Index PASI75

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

Alvorlige infektioner

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

3.5.3 Mindre vigtige effektmål

Fagudvalget har ikke defineret mindre vigtige effektmål

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Søgningen skal indeholde, men ikke være begrænset til, søgetermerne i tabellerne nedenfor.

<p>[tofacitinib, Xeljanz]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND (der forventes at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes AND)</p>		
<p>[adalimumab, Humira]</p> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer</i></p>		

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

<p>[tofacitinib, Xeljanz]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[psoriatic arthritis]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR (der forventes IKKE at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes OR)</p>		
<p>[secukinumab, Cosentyx]</p> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer</i></p>		

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

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effekt mål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hoved-

publikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (eksempelvis SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke-alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

7 Referencer

1. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2016.
2. Karlsmark, Tonny; Sachs Camilla; Kjeldsen HC. Psoriasisartrit [internet]. Lægehåndbogen. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/psoriasisartrit/>
3. Asmussen, Karsten Heller; Horn, Hans Christian; Stoltenberg, Michael Bo, Huynh, Tuan Khai; Lindhardsen, Jesper, Skov, Lone; Deleuran B. NBV/Psoriasisarthritis [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.danskeumatologiskelskab.dk/index.php?id=111>
4. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Psoriasis Arthritis (PsA). 2017.
5. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):536–42.
6. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1337–42.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
8. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:55–9.

8 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp <i>Overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson <i>Konstitueret overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Annette Schlemmer <i>Overlæge, MLP, lektor</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
To patienter/patientrepræsentanter	Gigtforeningen

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jane Skov, Nicoline Kerzel Duel, Tenna Bekker