



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 21. maj 2017

Lægemidlets navn: Olumiant - Baricitinib

Kontaktperson:

Navn: Henning Bliddal

Institution: Parker Instituttet Frederiksberg Hospital

Stilling: Institutchef, Professor dr.med

Adresse: Nordre Fasanvej 57, 2000 F

Telefonnummer: 38164151

E-mailadresse: henningbliddal@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Professor dr.med Henning Bliddal, Institutchef, Parker Institutet Frederiksberg Hospital.
Professor, dr.med. Bent Winding Deleuran, Reumatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital og Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet.
Mini MTV'en er udarbejdet i maj 2017

Angiv hvem (navn, stilling, institution) der har udarbejdet mini-MTV'en, samt hvilke institutioner, organisationer, selskaber etc. vedkommende repræsenterer.

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Data har været hentet fra Eli Lilly.

Angiv med hvem, ibrugtagning af lægemidlet eventuelt har været drøftet. Ofte vil det være en fordel at drøfte behandling med lægemidlet med andre berørte afdelinger, specialer eller relevante samarbejdsfora.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Olumiant er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på, eller ikke tåler, et eller flere konventionelle syntetiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (ksDMARDs). Olumiant kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Den anbefalede dosis af Olumiant er 4 mg én gang daglig. En dosis på 2 mg én gang daglig er passende til f.eks. patienter ≥ 75 år og kan være passende til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen. En dosis på 2 mg én gang daglig kan også overvejes til patienter, der har opnået vedvarende kontrol af sygdomsaktivitet med 4 mg én gang daglig og er egnede til nedtrapning af dosis.

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er vedlagt.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Fra RADS baggrundsnotat på RA ses, at man forventer at der på landsplan årligt er ca. 500 nye biologisk behandlingsnaive patienter og samt 973 biologisk behandlingserfarne patienter som årligt skiftes til andet biologisk præparat. Ca 19 % af disse vurderes til at være i biologisk monoterapi behandling.

Patientgrupper:

Bionaive

1. Patienter hvor kombinationsbehandling med syntetiske Disease Modifying Anti

Rheumatic Drugs (ksDMARDs) er mulig

2. Patienter hvor kombinationsbehandling med ksDMARDs ikke er en mulighed
3. Patienter hvor kombinationsbehandling med ksDMARDs er mulig

Bioerfane

4. Patienter hvor kombinationsbehandling med ksDMARDs ikke er en mulighed

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Ny virkningsmekanisme: Baricitinib er et molekyle med lav molekyle vægt, hvilket gør optagelse gennem tarmen mulig. Dette er en væsentlig forskel fra de gængse former for medicin med biologisk virkningsmekanisme, der som gruppe betegnes bDMARDs (biologic disease modifying antirheumatic drugs). Baricitinib og andre tilsvarende midler kaldes nu targeted synthetic DMARDs for at understrege betydningen af den mere specifikke virkningsmekanisme over for de konventionelle syntetiske DMARDs (ksDMARDs) som f.eks. methotrexate. Baricitinib er en selektiv og reversibel hæmmer af enzymer, der er vigtige for betændelses processen. Disse enzymer kendes som Janus-kinase (JAK) 1 og JAK2. I analyser af de enkelte enzymer hæmmede baricitinib aktiviteten af JAK1, JAK2, tyrosinkinase 2 og JAK3 med IC50-værdier på henholdsvis 5,9, 5,7, 53 og > 400 nM.

Janus-kinaser (JAKs) er enzymer, der transducerer intracellulære signaler fra celleoverfladereceptorer for en række betændelsesproteiner (cytokiner) og vækstfaktorer, som er involveret i hæmatopoiese, inflammation og immunfunktion. I den intracellulære signalvej fosforylerer og aktiverer JAKs signaltransduktorer og aktivatorer af transskription (STATs), hvilket aktiverer genekspression inde i cellen. Baricitinib modulerer disse signalveje ved delvist at hæmme den enzymatiske aktivitet af JAK1 og JAK2 og dermed reducere fosforyleringen og aktiveringen af STATs. (ref. 5).

Baricitinib er ksDMARD der har vist signifikant bedre effekt i et såkladt "head to head" på en baggrundsbehandling med MTX mod Adalimumab hos patienter med utilstrækkelig effekt af MTX.

Behandling med Baricitinib er oral en gang dagligt, hvor de biologiske behandlinger er administreres enten subkutant eller IV.

Det må i første omgang forventes at Baricitinib bliver en del af behandlingsmulighederne inden for RA og her supplerer de øvrige biologiske behandlinger, der ellers ville være benyttet.

Ligeledes må det forventes at Medicinrådet gennem en opdatering af terapivejledningerne (de nuværende RADS vejledninger) indplacerer Baricitinib i gældende behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommandationer.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Gennem pubmed søgning på Baricitinib er der fundet to relevante fase II studier, samt fire afsluttede fase III studier. Ved søgning på www.clinicaltrials.gov identificeres yderligere et aktivt fase III studie, studiet er et langtids forlængelses studie.

På tidspunktet for indsendelse af registreringsansøgning var 3.464 patienter blevet behandlet med Baricitinib i kliniske studier. I de fire fase III forsøg indgik 3.100 patienter i RCT forsøg, hvoraf nogle stadig følges i det omtalte forlængelses studie. I fase III forsøgene er effekten og sikkerheden af Baricitinib vurderet hos patienter med moderat til svær reumatoid arthritis.

De fire afsluttede fase III studier(RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BECON) er publiceret (ref 1,2,3 og 4).

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveau for dokumentation (i denne ansøgning kun inkluderet de fire fase III studier)

1. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying anti-rheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506–517. DOI 10.1002/art.39953
(Evidensniveau 1b)
2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-662.
(Evidensniveau 1b)
3. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:88–95. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210094
(Evidensniveau 1b)
4. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Eng J Med.* 2016;374(13):1243-1252
(Evidensniveau 1b)

Se appendix 3.

Opdateret produktesurme

5. Olumiant produktesurme, Marts 2017

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

De patienter med moderat til svær aktiv reumatoid arthritis, der indgår i studierne, er at sammenligne med patienter i Danmark og danske klinikker. Ligeledes er de undersøgte behandlingsregimer. Måden patienterne er diagnosticeret på og graden af sygdomsaktivitet er den samme som i Danmark.

RA-BEAM og RA-BUILD studiet understøtter brugen af Baricitinib hos bionave patienter. RA-BEACON understøtter brugen hos patienter, der svigter en biologisk behandling. RA-BEGIN understøtter målgrupperne med behov for behandling i monoterapi, hos patienter hvor MTX ikke er en mulighed.

RA-BEGIN understøtter til en vis grad muligheden for brug af Baricitinib hos MTX-naive patienter, men evidensen er endnu ikke så velunderbygget, at Baricitinib har fået denne indikation.

For komplet behandlingsvejledning henvises til seneste RADS vejledning for biologiskbehandling af reumatoid arthritis.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Virkningen og sikkerheden af Baricitinib én gang daglig blev vurderet i fire randomiserede, dobbeltblinde fase 3-multicenterstudier hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i henhold til ACR/EULAR 2010-kriterierne. Patienter over 18 år var egnede til at deltage. Tilstedeværelse af mindst 6 ømme og 6 hævede led ved *baseline* var påkrævet. (ref. 5)

RA-BEGIN

Inklusionskriterier ud over ovenstående.

- Begrænset eller ingen erfaring med MTX (max 3 uger)
- Positiv IgM-RF og/eller positiv anti-CRP antibody test (seropositiv reumatoid arthritis)
- hsCRP \geq 3.6 mg/l

Eksklusionskriterier

- Tidlige brug af bDMARD
- Tidlige brug af ksDMARD

RA-BEAM

Inklusionskriterier ud over ovenstående.

- Utilstrækkeligt respons på MTX
- \geq erosioner(1-2 hvis RF eller ACPA positive)
- Stabil MTX baggrund
- hsCRP \geq 6mg/L

Eksklusionskriterier

- Tidlige brug af bDMARD

RA-BUILD

Inklusionskriterier ud over ovenstående.

- hsCRP \geq 3.6 mg/l
Utilstrækkelig respons eller er intolerant over for ksDMARDs og enten:
-Har regelmæssigt haft brug af et ksDMARD (inklusive MTX) i \geq 12 uger før studietilførsel
-ksDMARD dosis skal have været stabil i \geq 8 uger før studiestart
- For patienter, der ikke modtager ksDMARD, dokumentation for mislykket behandling, kontraindikation eller intolerance over for behandling med csDMARD
-Nyligt udgåede ksDMARDs må ikke være taget inden for 4 uger før studietilmelding

Ekklusionskriterier

- Tidlige brug af bDMARD

RA-BEACON

Inklusionskriterier ud over ovenstående.

- Utilstrækkeligt respons eller intolerant til en eller flere TNFi
- \geq 28 dage siden sidste dDMARD; 6 måneder for rituximab
- Stabil cDMARD baggrund
- CRP \geq 3mg/L

Baricitinibs studie oversigt

Studiets navn (Varighed)	Population (Antal)	Behandlingsarme	Oversigt over mål for nøgleresultater
RA-BEGIN (52 uger)	MTX-naïve ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg daglig • Olumiant 4 mg daglig + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uge 24 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiologisk progression (mTSS) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI)
RA-BEAM (52 uger)	MTX-IR ² (1.305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg daglig • Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge • Placebo <p>Alle patienter på baggrunds-MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiologisk progression (mTSS) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI) • Morgenstivhed i og omkring led
RA-BUILD (24 uger)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg daglig • Olumiant 2 mg daglig • Placebo <p>På baggrunds-cDMARDs⁵, hvis på stabil cDMARD ved indtrædelse i studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI) • Radiologisk progression (mTSS) • Morgenstivhed i og omkring led
RA-BEACON (24 uger)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg daglig • Olumiant 2 mg daglig • Placebo <p>På baggrunds-cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI)

Forkortelser: QD = én gang daglig, Q2W = én gang hver anden uge, s.c. = subkutan, ACR = American College of Rheumatology, SDAI = Simplified Disease Activity Index, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index, mTSS = modified Total Sharp Score.

¹Patienter, der havde fået mindre end 3 doser MTX og ikke tidligere var blevet behandlet med andre konventionelle eller biologiske DMARDs.

²Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på MTX (+/- andre cDMARDs) og ikke tidligere havde fået behandling med biologisk medicin.

³Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på eller ikke tålte ≥ 1 cDMARD og ikke tidligere havde fået behandling med biologisk medicin.

⁴Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på eller ikke tålte ≥ 1 bDMARD, herunder mindst én TNF-hæmmer.

⁵De hyppigste samtidigt administrerede cDMARDs omfattede MTX, hydroxychloroquin, leflunomid og sulfasalazin.

(ref.5)

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Baricitinib behandling opnåede i alle studier statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responser ved uge 12 sammenlignet med placebo, MTX og adalimumab. Indtrædelse af virkning blev set så tidligt som i uge 1. Der blev observeret stabile responsrater og inklusion af data fra det igangværende forlængelsesstudie viser at raterne blev opretholdt i mindst 2 år. (ref. 5)

Nedenfor gennemgås resultaterne kort for de fire fase III studier. En samlet oversigt over Baricitinibs effektstørrelser og resultater for radiografisk progression, samt signifikansniveauer ses nederst.

RA-BEGIN

Baricitinib viste signifikant effekt i forhold til MTX for MTX-naive patienter. Baricitinib 4mg mono behandling klarede sig på niveau med Baricitinib 4mg+MTX.

ACR20, uge 24 (primært endepunkt):

MTX: 62% ; Baricitinib 4mg: 77% ; Baricitinib 4mg+MTX: 78%

(ref. 1)

ACR50, uge 52 (sekundært endepunkt):

MTX: 38% ; Baricitinib 4mg: 57% ; Baricitinib 4mg+MTX: 62%

(ref. 5)

RA-BEAM

På baggrundsbehandling med MTX viste Baricitinib signifikant klinisk effekt iforhold til Adalimumab for MTX-IR patienter, herunder ACR50 ved 52 uger. Det er første gang et stof har vist superiority "head to head" imod Adalimumab i kombination med MTX. (PBO = den placebo kontrol, der indgik i det pågældende studie. Det generiske er Baricitinib og markedsføres af Eli Lilly som Olumiant, (OLU))

ACR20, uge 12 (primært endepunkt):

PBO: 40% ; Baricitinib 4mg: 70% ; ADA 40mg Q2W: 61%

(ref. 2)

ACR50, uge 52 (sekundært endepunkt):

PBO:- ; Baricitinib 4mg: 56% ; ADA 40mg Q2W: 47%

(ref. 5)

RA-BUILD

Baricitinib viste sig bedre end placebo for cDMARD-IR patienter.

ACR20, uge 12 (primært endepunkt):

PBO: 39% ; Baricitinib 2mg: 66% ; Baricitinib 4mg: 62%

(ref. 3)

ACR50, uge 24 (sekundært endepunkt):

PBO: 21% ; Baricitinib 2mg: 41% ; Baricitinib 4mg: 44%

(ref. 5)

RA-BEACON

Baricitinib viste sig signifikant bedre end placebo for TNF-IR patienter

ACR20, uge 12 (primært endepunkt):

PBO: 27% ; Olu 2mg: 49% ; Olu 4mg: 55%

(ref. 4)

ACR50, uge 24 (sekundært endepunkt):

PBO: 13% ; Baricitinib 2mg: 23% ; Baricitinib 4mg: 29%

(ref. 5)

Oversigt over effekt af Baricitinib

Studie	RA-BEGIN MTX-naive patienter			RA-BEAM MTX-IR patienter			RA-BUILD cDMARD-IR patienter			RA-BEACON TNF-IR patienter		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Uge 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{****}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Uge 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{****}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Uge 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Uge 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{****†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Uge 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Uge 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Uge 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{****}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Uge 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{****}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Uge 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Uge 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{****†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Uge 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Uge 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Uge 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Uge 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Uge 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Uge 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Uge 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Uge 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Uge 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Uge 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Uge 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI – mindste klinisk relevante forskel (fald i HAQ-DI-scoren på ≥ 0,30):												
Uge 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Uge 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{****}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Uge 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Note: Andelen af responderende på hvert tidspunkt var baseret på det antal personer, der til at starte med var randomiseret til behandling (N). Patienter, der fik seponeret behandlingen eller fik nodbehandling, blev herefter anset for at være ikke-responderende.

Forkortelser: ADA = adalimumab, MTX = methotrexat, OLU = Olumiant, PBO = placebo.

*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX for studie RA-BEGIN).

†p ≤ 0,05, ††p ≤ 0,01, †††p ≤ 0,001 vs. adalimumab.

(ref. 5)

Radiologiske forandringer

Studie	RA-BEGIN MTX-naive patienter			RA-BEAM MTX-IR patienter			RA-BUILD cDMARD-IR patienter		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<i>Modified Total Sharp Score – gennemsnitlig ændring i forhold til baseline:</i>									
Uge 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Uge 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<i>Erosionsscore – gennemsnitlig ændring i forhold til baseline:</i>									
Uge 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Uge 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<i>Score for afsmalnet ledspalte – gennemsnitlig ændring i forhold til baseline:</i>									
Uge 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Uge 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<i>Andel af patienter uden radiologisk progression^b:</i>									
Uge 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Uge 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %			

Forkortelser: ADA = adalimumab, MTX = methotrexat, OLU = Ohumiant, PBO = placebo

^aPlacebo-data ved uge 52 udledt ved brug af lineær ekstrapolation

^bIngen progression defineret som mTSS-ændring ≤ 0

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX for studie RA-BEGIN)

(ref. 5)

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

I alt 3.464 patienter blev behandlet med Baricitinib i kliniske studier vedrørende reumatoid arthritis, og det repræsenterede 4.214 patientårs eksponering. Af disse blev 2.166 patienter med reumatoid arthritis eksponeret for Baricitinib i mindst ét år. Seks placebokontrollerede studier blev puljet (997 patienter fik 4 mg én gang daglig, og 1.070 patienter fik placebo) for at vurdere sikkerheden af Baricitinib sammenlignet med placebo i op til 16 uger efter påbegyndt behandling.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der forekom hos ≥ 2 % af de patienter, der blev behandlet med Baricitinib som monoterapi eller i kombination med konventionelle syntetiske DMARDs, var forhøjet LDL-kolesterol (33,6 %), infektioner i øvre luftveje (14,7 %) og kvalme (2,8 %). Infektioner rapporteret i forbindelse med behandling med Baricitinib omfattede også herpes zoster.

Infektioner

I kontrollerede studier var incidensraten af alle infektioner (forekomst af patienter med ≥ 1 hændelse pr. 100 patientårs eksponering) over de første 16 uger, 101 med Baricitinib sammenlignet med 83 i placebogruppen. De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad. I studier, som omfattede begge doser, blev der over de første 16 uger rapporteret infektioner hos 31,9 %, 28,8 % og 24,1 % af patienterne i henholdsvis 4 mg-gruppen, 2 mg-gruppen og placebogruppen. Rapporteringsraterne for Baricitinib sammenlignet med placebo for de infektionsrelaterede bivirkninger var: infektioner i øvre luftveje (14,7 % vs. 11,7 %), urinvejsinfektioner (3,4 % vs. 2,7 %), gastroenteritis (1,6 % vs. 0,8 %), herpes simplex (1,8 % vs. 0,7 %) og herpes zoster (1,4 % vs. 0,4 %). Hos tidligere ubehandlede patienter var hyppigheden af infektioner i øvre luftveje over de første 52 uger højere ved behandling med methotrexat og Baricitinib i kombination (26,0 %) sammenlignet med methotrexat alene (22,9 %) og Baricitinib alene (22,0 %). Hyppigheden af alvorlige infektioner med Baricitinib (1,1 %) svarede til placebo (1,2 %). For Baricitinib var de hyppigste alvorlige infektioner herpes zoster og cellulitis. Hyppigheden af alvorlige infektioner forblev stabil under længerevarende eksponering. Den samlede incidensrate af alvorlige infektioner i det kliniske udviklingsprogram var 3,2 pr. 100 patientår. (ref. 5)

Baricitinibs sikkerhedsprofil vurderes til at være på niveau med de eksisterende biologiske behandlinger inden for RA.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Patienter fra de fire fase III registreringsstudier (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON) har kunnet fortsætte i langtids forlængelses studiet RA-BEYOND (ClinicalTrials.gov NCT01885078). Resultatet af dette studie foreligger endnu ikke.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser? Nej, men de bør ikke anvendes uden sikker antikonception ved kvinder i den fertile alder.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet? Behandling med Baricitinib 4 mg alene eller i kombination med cDMARDs resulterede i en signifikant forbedring i fysisk funktion ved uge 12, 24 og 52, sammenlignet med alle komparatorer (placebo, MTX, adalimumab), målt ved HAQ-DI. Andelen af patienter, der opnåede en klinisk signifikant forbedring ($HAQ-DI \geq 0,30$) i uge 12, var også højere med Baricitinib sammenlignet med placebo og MTX. Der blev set forbedring så tidligt som i uge 1, og i studierne RA-BEGIN og RA-BEAM blev denne opretholdt frem til uge 52. Behandling med Baricitinib 4 mg alene eller i kombination med cDMARDs resulterede i en signifikant reduktion af smerter i uge 12, sammenlignet med alle komparatorer (placebo, MTX, adalimumab), målt på en visuel analog skala fra 0-100. Der blev set en statistisk signifikant reduktion af smerter så tidligt som i uge 1, og i studierne RA-BEGIN og RA-BEAM blev denne opretholdt frem til uge 52. I RA-BEAM og RA-BUILD resulterede behandling med Baricitinib 4 mg i en signifikant reduktion af den gennemsnitlige varighed og sværhedsgrad af morgenstivhed i og omkring led i uge 12 sammenlignet med placebo og adalimumab vurderet ud fra patienternes daglige rapporteringer i elektroniske dagbøger. I alle studier rapporterede de patienter, der blev behandlet med Baricitinib, forbedringer i patientrapporteret livskvalitet målt ved Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score og træthed målt ved Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Scale. (ref 5) På baggrund af ovenstående, forventes det at behandling med Baricitinib, kan forbedre patienternes livskvalitet og dermed også have en positiv effekt på både den sociale og beskæftigelsesmæssige situation.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø? Nej, Baricitinib tages selv af patienten 1 gang dagligt.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet? Nej, Baricitinib tages selv af patienten 1 gang dagligt.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Ingen forventelige konsekvenser, udover at det er lettere at administrere.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
De samme som ved biologisk behandling (bDMARD)
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
De samme som ved biologisk behandling (bDMARD)

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Nej
21: Hvad er de aktivitetmæssige konsekvenser de nærmeste år?
<p>Patienter som skal i behandling med Baricitinib vil få udleveret medicinen på hospitalet og vil efterfølgende få medicin med hjem til selvadministration. Dermed adskiller behandlingen sig ikke væsentligt fra den eksisterende biologiske behandling til RA.</p> <p>Medicinerådet foretager løbende vurdering af det reumatologiske område og bør gennem opdatering af terapivejledningerne for RA (de nuværende RADS vejledninger) indskrive Baricitinib i vejledningerne.</p>
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
<p>Der er indgået innovationsaftale med Amgros, så prisen vil ikke blive offentliggjort. Ud over selve prisen for lægemidlet vil der sammenlignet med de intravenøse behandling med bDMARDs være betydelige personalemæssige omkostninger, som spares ved anvendelse af Baricitinib.</p>
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Den nye behandling forventes ikke at medføre hverken mer- eller mindreudgifter for andre sygehuse/sektorer.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
Da vi ikke kender de fremtidige priser for biologiske behandlinger, vil der altid være usikkerhed omkring prisen.

Øvrige kommentarer

<p>I enkeltstående tilfælde vil der være patienter, der foruden RA har en anden lidelse, hvor Baricitinib vil hjælpe på begge. Der kan i disse tilfælde være en stor klinisk fordel ved at anvende Baricitinib som første valg. Som eksempler kan nævnes Myelofibrose ved RA, Colitis ved RA, etc</p>

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
<i>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</i>	<i>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål. For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</i>	<i>Angiv studiets design. For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc. Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</i>	<i>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</i>	<i>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</i>	<i>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</i>	<i>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater. For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up- periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</i>	<i>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2. Vurder studiets interne validitet.</i>
Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying anti- rheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol. Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506–517. DOI 10.1002/art.39953	RA-BEGIN (52 uger), Noninferiority af baricitinib 4 mg monoterapi til MTX monoterapi, vurderet som andelen af patienter, der opnåede ACR20-respons i uge 24. Flere foruddefinerede sammenligningsanalyser blev anvendt til at vurdere overlegenhed over MTX-monoterapi	Multicenter, dobbeltblindet, dobbeltdummy, aktivstyret parallelgruppe RCT	November 2012- August 2015	MTX-naive patienter, 584 patienter randomiseret til studiet, 210 MTX - 159 Olu 4mg – 215 Olu 4mg+MTX	ACR20, uge 24: MTX: 62% Olu 4mg: 77%** Olu 4mg+MTX: 78%*** **P<0.01 vs MTX ***P<0.001 vs MTX ACR50, uge 52: MTX: 38% Olu 4mg: 57%*** Olu 4mg+MTX: 62%*** ***P<0.001 vs MTX Se tabel i ansøgning for mere udførlig data oversigt		Evidensniveau 1b
Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med.	RA-BEAM (52 uger), Overlegenhed af baricitinib 4mg + MTX til placebo + MTX- behandling, vurderet som andelen af patienter, der opnåede ACR20-respons i uge 12. Flere foruddefinerede sammenligningsanalyser blev anvendt til at vurdere overlegenhed over adalimumab + MTX	Multicenter, dobbeltblindet, dobbeltdummy, placebo og aktivstyret parallelgruppe RCT	Oktober 2012- September 2015	MTX-IR patienter, 1305 patienter randomiseret til studiet alle på baggrunds MTX, 488 PBO - 487 Olu 4mg – 330 ADA 40mg Q2W	ACR20, uge 12: PBO: 40% Olu 4mg: 70%***# ADA 40mg Q2W: 61%*** ***P<0.001 vs PBO #P<0.05 vs ADA ACR50, uge 52: PBO:- Olu 4mg: 56%# ADA 40mg Q2W: 47% #P<0.05 vs ADA Se tabel i ansøgning for		Evidensniveau 1b

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

2017;376(7):652-662.					mere udførlig data oversigt		
Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis. 2017;76:88–95. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210094	RA-BUILD (24 uger), Overlegenhed af baricitinib 4mg + csDMARD til placebo + csDMARD, vurderet som andelen af patienter, der opnåede ACR20-respons i uge 12	Multicenter, dobbeltblindet, dobbeltdummy, placebo kontrolleret RCT	December 2012-December 2014	cdNARD-IR patienter, 684 patienter randomiseret til studiet, 228 PBO - 229 Olu 2mg – 227 Olu 4mg På baggrunds-cDMARDs, hvis på stabil cDMARD ved indtrædelse i studie.	ACR20, uge 12: PBO: 39% Olu 2mg: 66%*** Olu 4mg: 62%*** ***P<0.001 vs PBO ACR50, uge 24: PBO: 21% Olu 2mg: 41%*** Olu 4mg: 44%*** ***P<0.001 vs PBO Se tabel i ansøgning for mere udførlig data oversigt		Evidensniveau 1b
Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Eng J Med. 2016;374(13):1243-1252	RA-BEACON (24 uger), Overlegenhed af baricitinib 4mg + csDMARD til placebo + csDMARD vurderet som andelen af patienter, der opnåede ACR20-respons i uge 12	Multicenter, dobbeltblindet, dobbeltdummy, placebo kontrolleret RCT	November 2012-September 2014	TNF-IR patienter, 527 patienter randomiseret til studiet, 176 PBO - 174 Olu 2mg – 177 Olu 4mg	ACR20, uge 12: PBO: 27% Olu 2mg: 49%*** Olu 4mg: 55%*** ***P<0.001 vs PBO ACR50, uge 24: PBO: 13% Olu 2mg: 23%* Olu 4mg: 29%*** *P<0.05 vs PBO ***P<0.001 vs PBO Se tabel i ansøgning for mere udførlig data oversigt		Evidensniveau 1b