

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af tocilizumab som standardbehandling til kæmpecellearteritis

| | |
|-----------------------|---|
| Handelsnavn | RoActemra |
| Generisk navn | Tocilizumab |
| Firma | Roche |
| ATC-kode | L04AC07 |
| Virkningsmekanisme | Immunhæmmende middel. Rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 6 receptoren. |
| Administration/dosis | Gives subkutant, dosis på 162 mg |
| EMA-indikation | “RoActemra is indicated for the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients” |
| Godkendelsesdato | 24.04.2018 |
| Offentliggørelsesdato | 24.04.2018 |
| Dokumentnummer | 17918 |
| Versionsnummer | 1.0 |

| | |
|--|---------|
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe | Se s. 6 |
|--|---------|

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.

Indhold

| | | |
|-----|---|---|
| 1 | Medicinrådets anbefaling..... | 4 |
| 2 | Introduktion..... | 4 |
| 2.1 | Om indikationen..... | 4 |
| 2.2 | Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering..... | 4 |
| 3 | Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi..... | 4 |
| 4 | Høring..... | 5 |
| 5 | Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag..... | 5 |
| 6 | Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed..... | 5 |
| 7 | Sammensætning af fagudvalg..... | 6 |
| 8 | Bilag..... | 7 |

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** tocilizumab (162 mg hver anden uge) i kombination med prednisolonedtrapning som mulig standardbehandling til patienter kæmpecellearteritis (GCA).

Behandling med tocilizumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning. Meromkostningerne for tocilizumab vurderes at være rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?
- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

GCA er en systemisk inflammationssygdom, som rammer segmenter af store og mellemstore arterier. Karakteristiske symptomer er tindinge-hovedpine (ved arteria temporalis) samt tyggeclaudikatio (smerter i tyggemuskulatur), ømhed i hovedbunden, pludseligt synstab, udbredte muskelsymptomer, feber, træthed og nedsat appetit. De alvorligste komplikationer er varigt synstab og andre manifestationer af arterit, herunder i sjældne tilfælde aortaaneurisme og nekrose af hovedbunden. GCA har en anslået incidens på omkring 25/100.000 hos personer over 50 år. Dansk standardbehandling er højdosis kortikosteroid.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om tocilizumab fra Roche den 24. juli 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 29. januar 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af tocilizumab på 12 uger og 1 dag opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

Den lange sagsbehandlingstid fra modtagelse af den foreløbige ansøgning til modtagelse af den endelige ansøgning skyldes udfordringer med bemanning af fagudvalget vedr. gigtsygdomme.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at:

- tocilizumab (162 mg) hver uge sammen med prednisolonedtrapning over 26 uger giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.
- tocilizumab (162 mg) hver anden uge sammen med prednisolonedtrapning over 26 uger giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.

På baggrund af de valgte effektmål (se protokol, bilag 6) vurderer fagudvalget, at begge doser har vigtig klinisk merværdi.

4 Høring

Roche har den 22. marts 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af tocilizumab og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med tocilizumab og prednisolon er højere end for behandling med prednisolon alene. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for tocilizumab. Meromkostningerne over 12 mdr. ved anbefaling af tocilizumab doseret hver anden uge er på ca. 50.411 kr og ved anbefaling af tocilizumab doseret hver uge er meromkostningerne ca. dobbelt så høje. Budgetkonsekvenserne pr. år estimeres til ca. 23,73 millioner kr. i år 1 ved dosering hver anden uge, og ca. det dobbelte ved dosering hver uge. Estimaterne er baseret på AIP.

Amgros vurderer, at meromkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger og aftaleprisen for tocilizumab. Aftaleprisen er lavere end AIP.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

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 |
| 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 |

* Tiltrådte fagudvalget efter udarbejdelse af vurderingsrapporten for tocilizumab til GCA.

Medicinrådets sekretariat

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

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af tocilizumab til GCA
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske tocilizumab til GCA

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af RoActemra (tocilizumab) til mulig standardbehandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis (GCA). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

| | |
|--------------------------------|---|
| Dato for Medicinrådsbeslutning | 24-04-2018 |
| Firma | Roche |
| Lægemiddel | RoActemra (tocilizumab) |
| Indikation | RoActemra er indiceret til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis |

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at RoActemra anbefales som mulig standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at RoActemra til patienter med GCA har vigtig merværdi sammenlignet med prednisolonedtrapning (moderat evidenskvalitet).

Behandling med RoActemra hver uge er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient over 12 måneder på ca. 98.820 DKK sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning.

Behandling med RoActemra hver anden uge er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient over 12 måneder på ca. 50.411 DKK sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af RoActemra hver uge som mulig standardbehandling vil være ca. 47,50 millioner DKK i år 1.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af RoActemra hver anden uge som mulig standardbehandling vil være ca. 23,73 millioner DKK i år 1.

Behandling med RoActemra er forbundet med meromkostningerne sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning, meromkostningerne skyldes næsten udelukkede prisen på RoActemra.

Med den nuværende aftalepris på RoActemra vurderer Amgros, at meromkostningerne for RoActemra er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af RoActemra til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for RoActemra.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

| Intervention | Komparator | Merværdi | Usikkerhed for klinisk merværdi | Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi | Anbefaling som mulig standardbehandling |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------------|---|---|
| RoActemra hver uge | Prednisolonnedtrapning | Vigtig klinisk merværdi | Moderat evidenskvalitet | Acceptabelt | Ja |
| RoActemra hver anden uge | Prednisolonnedtrapning | Vigtig klinisk merværdi | Moderat evidenskvalitet | Acceptabelt | Ja |

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på RoActemra påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne lidt mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med RoActemra er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med prednisolonnedtrapning.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient over en 1-årig periode, AIP

| Intervention | Komparator | Inkrementelle omkostninger, pr patient. |
|--------------------------|------------------------|---|
| RoActemra hver uge | Prednisolonnedtrapning | 98.820 DKK |
| RoActemra hver anden uge | Prednisolonnedtrapning | 50.411 DKK |

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på RoActemra.

Budgetkonsekvenser

Ansøgers model antager at alle 550 patienter starter dag 1 og gennemfører behandling på 52 uger. Ansøger antager, at 90 % af den samlede population behandles med RoActemra, hvis RoActemra anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med RoActemra,

hvis RoActemra ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af RoActemra hver uge som mulig standardbehandling vil være ca. 47,50 millioner DKK i år 1 og ved anbefaling af RoActemra hver anden uge som mulig standardbehandling 23,73 millioner DKK i år 1. Amgros vurderer, at budgetkonsekvensestimaterne og estimerede patientantal er rimelige.

Kontraktforhold

Da der er tale om en indikationsudvidelse, og RoActemra derfor allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet. Aftalen er en rammeaftale, der er blevet indgået i forbindelse med en udbudsproces.

ROACTEMRA (TOCILIZUMAB)

TIL BEHANDLING AF KÆMPECELLEARTERITIS

Opsummering

Baggrund

RoActemra (tocilizumab) er indiceret til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis. I Danmark er der årligt ca. 550 nye patienter med kæmpecellearteritis, som kandiderer til behandling af den ansøgte indikation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med RoActemra til to populationer:

- **P1:** RoActemra hver uge til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis sammenlignet med prednisolonedtrapning
- **P2:** RoActemra hver anden uge til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis sammenlignet med prednisolonedtrapning

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af RoActemra sammenlignet med kombinationsbehandling med prednisolonedtrapning over en tidshorizont på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er RoActemra hver uge forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 98.820 DKK sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning.
- For P2 er RoActemra hver anden uge forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 50.411 DKK sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af RoActemra hver uge som standardbehandling vil være ca. 47,50 millioner DKK i år 1.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af RoActemra hver anden uge som standardbehandling vil være ca. 23,73 millioner DKK i år 1.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med RoActemra er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med prednisolonedtrapning. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til RoActemra.

Liste over forkortelser

| | |
|------|-----------------------------------|
| AIP | Apotekernes indkøbspris |
| SAIP | Sygehusapotekernes indkøbspris |
| DKK | Danske kroner |
| DRG | Diagnose Relaterede Grupper |
| S.C. | Subkutan |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European public assessment report |

INDHOLD

| | |
|-------------------------|---|
| Liste over forkortelser | 3 |
|-------------------------|---|

| | |
|---------------------------------------|----------|
| 1 Baggrund | 6 |
| 1.1 Problemstilling | 6 |
| 1.2 Patientpopulation | 6 |
| 1.3 Behandling af kæmpecellearteritis | 6 |
| 1.3.1 Behandling med RoActemra | 6 |
| 1.3.2 Komparator | 6 |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål | 7 |
| 1.5 Tidshorisont | 7 |

| | |
|--|----------|
| 2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse | 8 |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger | 8 |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse | 8 |
| 2.1.2 Analyseperspektiv | 8 |
| 2.1.3 Omkostninger | 8 |
| 2.2 Følsomhedsanalyser | 11 |

| | |
|---|-----------|
| 3 Resultater | 12 |
| 3.1 Ansøgers hovedanalyse | 12 |
| 3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario | 12 |

| | |
|--|-----------|
| 4 Budgetkonsekvenser | 13 |
| 4.1 Ansøgers estimer | 13 |
| 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel | 13 |
| 4.1.2 Følsomhedsanalyser | 13 |
| 4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser | 13 |

| | |
|---------------------|-----------|
| 5 Diskussion | 16 |
|---------------------|-----------|

| | |
|-------------------|-----------|
| Referencer | 17 |
|-------------------|-----------|

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Bilag | 18 |
| Bilag 1: Prednisolon dosering | 18 |

LOG

| Ansøgning | |
|------------------|---|
| Lægemiddelfirma: | Roche A/S |
| Handelsnavn: | RoActemra |
| Generisk navn: | Tocilizumab |
| Indikation: | RoActemra er indiceret til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis |
| ATC-kode: | L04AC07 |

| Proces | |
|---|---|
| Første ansøgning modtaget hos Amgros: | 29-01-2018 |
| Endelig ansøgning modtaget hos Amgros: | 29-01-2018 |
| Endelig rapport færdig: | 16-02-2018 |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning: | 37 dage |
| Arbejdsgruppe: | Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen |

| Priser |
|---|
| <p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p> |

1 BAGGRUND

RoActemra er indiceret til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af RoActemra og har den 29.01 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af RoActemra som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af RoActemra som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med RoActemra med prednisolon behandling.

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt ca. 550 nye patienter med kæmpecellearteritis, svarende til 25/100.000 hos personer over 50 år. Grundet forskelle i klinisk praksis omkring diagnose er der en vis usikkerhed vedrørende dette tal(1).

Den nuværende behandling er ikke kurativ, men har til formål at lindre symptomer og at forhindre varige skader, særligt synstab. Det tilstræbes at opnå remission så hurtigt som muligt og forhindre relaps af GCA. Dansk standardbehandling er højdosis kortikosteroid(1).

1.3 Behandling af kæmpecellearteritis

1.3.1 Behandling med RoActemra

Indikation

RoActemra er indiceret til behandling af voksne patienter med kæmpecellearteritis(2).

Virkningsmekanisme

RoActemra (tocilizumab) er en IL-6 inhibitor, som hæmmer IL-6 signaleringen. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som er involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier(2).

Dosering

RoActemra gives subkutant som fast dosis, 162 mg hver uge eller 162 mg hver anden uge sammen med prednisolonedtrapning, som nedtrappes gradvist.

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret interventionerne som værende RoActemra 162 mg s.c. hver uge i kombination med prednisolonedtrapning for P1 og RoActemra 162 mg s.c. hver anden uge i kombination med prednisolonedtrapning for P2. Begge sammenlignes med nuværende standardbehandling, bestående af prednisolonedtrapning.

Tabel 1: Definerede populationer interventioner og komparatorer

| Population | Intervention | Komparator |
|------------|--------------|------------|
|------------|--------------|------------|

| | | |
|---|--|---------------------------------|
| P1: Voksne patienter med kæmpecellearteritis | RoActemra 162 mg s.c. hver uge + prednisolonedtrapning | Prednisolonedtrapning per oralt |
| P2: Voksne patienter med kæmpecellearteritis | RoActemra 162 mg s.c. hver anden uge + prednisolonedtrapning | Prednisolonedtrapning per oralt |

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med RoActemra til voksne patienter med kæmpecellearteritis:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?
- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med RoActemra med behandling med prednisolonedtrapning.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de to nævnte populationer. Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Modellen antager ansøger at alle patienter starter behandling dag 1 og at alle patienter behandles i 12 måneder, hvorefter patienterne træder ud af modellen. Ansøgers model antager altså at der ikke er frafald indenfor tidsperioden. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid, tværsektorielle omkostninger og lægemidler.

Målet med behandling, uanset regime, er remission og nedtrapning af prednisolon dosis. For RoActemra regimerne nedtrappes prednisolon gradvist over 26 uger, hvorefter modellen kun inkluderer RoActemra for de pågældende regimer. For komparatoren prednisolon nedtrappes behandlingen gradvist over alle 52 uger. Ansøger antager at 10 % af patienterne som udelukkende modtager prednisolon behøver højdosis prednisolon.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, og er forholdsvis enkel at fortolke.

Modellen estimerer det gennemsnitlige ressourcetræk i behandlingsvarigheden over 12 måneder for alle regimer, som er i tråd med Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer, at modeltilgangen acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 12 måneder.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (3).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Ansøger antager at patientforløbene forud for valg af behandling er ens for alle regimer. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, komedicinering, kontroller, frekvens af bivirkninger og patienttid. Efter endt behandling antager ansøger at efterforløb er ens for regimerne, hvorfor omkostninger forbundet efterforløb ikke er inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingens længde samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger antager, at forskellen i behandlingstiden mellem behandlingsregimerne i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler og komediceringsregimer.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tablet 2: Lægemiddelpris angivet i AIP

| Navn | Styrke | Pakning | Pris | Kilde |
|------------------|----------|---------|--------------|-------------------|
| RoActemra s.c. | 162 mg | 4 stk. | DKK 7.299,28 | Medicinpriser.dk* |
| Prednisolon p.o. | 25 mg | 100 stk | DKK 185,64 | Medicinpriser.dk* |
| Prednisolon p.o. | 5 mg | 100 stk | DKK 27,00 | Medicinpriser.dk* |
| Alendronat p.o. | 70 mg | 4 stk | DKK 8,00 | Medicinpriser.dk* |
| Prolia s.c. | 60 mg/ml | 1 stk | DKK 1.814,46 | Medicinpriser.dk* |

* Tilgæet 14-03-2018.

Amgros' kommentar

Ansøger har indsendt en analyse med billigste AIP priser fundet på medicinpriser.dk. Disse priser korrelerer ikke med de produkter som anvendes på sygehusene, da valget her er baseret på SAIP. Derfor er valg af produkter og priserne korrigeret til at reflektere det reelle produkt som anvendes på sygehusene, med AIP.

Dosering

Ansøger antager i modellen at dosis for RoActemra er 162 mg hver uge eller hver anden uge plus prednisolon, som nedtrappes gradvist (se bilag 1).

For alle behandlingsregimer antager ansøger at 50 % af patienterne kræver behandling med bisphosphonat (alendronat) og 2 % kræver behandling med denosumab (Prolia).

Tablet 3: Dosering for RoActemra behandling

| Lægemiddel | Dosis pr administration | Dosis uge 1 | Dosis uge 26 | Dosis uge 52 | Total dosis |
|--------------------------|-------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| RoActemra hver uge | 162 mg | 162 mg | 162 mg | 162 mg | 8.424 mg |
| RoActemra hver anden uge | 162 mg | 162 mg | 162 mg | 162 mg | 4.212 mg |
| Prednisolon | - | 350 mg | 52,50 mg | 0 mg | 4.270 mg |

Tabel 4: Dosering for prednisolon behandling

| Lægemiddel | Dosis pr administration | Dosis uge 1 | Dosis uge 26 | Dosis uge 52 | Total dosis |
|-------------|-------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| Prednisolon | - | 350 mg | 52,50 mg | 35 mg | 5.285 mg |

Tabel 5: Dosering for høj dosis prednisolon behandling

| Lægemiddel | Dosis pr administration | Dosis uge 1 | Dosis uge 26 | Dosis uge 52 | Total dosis |
|-----------------------|-------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| Høj dosis prednisolon | - | 490 mg | 70 mg | 35 mg | 7.665 mg |

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Ansøgers estimering af prednisolon nedtrapningen virker plausibel.

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at behandlingerne diverger i form af antallet af behandlinger, forekomsten af bivirkninger og frekvens af kontrolbesøg og tests.

RoActemra indgives subkutant enten hver uge eller hver anden uge. Lægemidlet udleveres på hospitalet hver anden måned, hvorfor ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med udlevering, estimeret som 15 minutters sygeplejersketid. En sygeplejerske time er takseret som 523 DKK jf. Amgros "Værdisætning af enhedsomkostninger". Ansøger estimerer at patienterne skal afhente RoActemra 7 gange på 12 måneder. Ansøger antager at øvrig medicin ikke kræver særskilt udlevering.

Ansøger antager at der er forskel på antallet af ambulante besøg mellem RoActemra og prednisolon behandling. For RoActemra behandling estimerer ansøger 2,1 ambulante besøg, som dækker over ambulante besøg uge 26 og 45 samt at 10 % af patienterne får øjenproblemer, hvilket kræver samtale med en øjenlæge. Komparator med prednisolon behandling antages i modellen at kræve et ambulante besøg ved kontrolbesøg efter 7 måneder. Alle ambulante besøg har ansøger takseret med DRG 2018 takst (MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år: 08MA98).

Før opstart af RoActemra behandling testes for tuberkulose og hepatitis B og C, som takseres til hhv. 196 og 214 DKK baseret på prislister fra Rigshospitalet og Hvidovre hospital.

Uanset behandling forekommer hospitalskrævende bivirkninger i form af infektioner og grå stær. Ansøger estimerer at prednisolon, RoActemra hver uge og RoActemra hver anden uge er forbundet med hhv. 11, 8%, 7% og 4% risiko for Infektioner, som kræver indlæggelse reumatologisk afdeling i tre døgn(4), som takseres med 19.698 DKK (DRG 2018 taksten: Observation eller udredning for andre sygdomme i muskel-skeletsystemet og bindevæv: 08MA20). Ved behandling øges risikoen for grå stær, hvilket kræver en operation. Ansøger estimerer at 10% af patienter som behandles med prednisolon opereres for grå stær, baseret på udtalelser fra behandlende overlæge, Region Hovedstaden. Ansøger har antaget at kun 5% af patienter som behandles med RoActemra opereres for grå stær. Operation for grå stær takseres med 8.767 DKK (DRG 2018: Grå stær operationer, m. generel anæstesi: 02MP20).

Amgros' vurdering

Ansøger estimerer at RoActemra udleveres hver anden måneder, og i alt 7 gange på 12 måneder. Amgros korregerer dette til 6 gange på 12 måneder, således dette er tråd med tidsperioden mellem udleveringer.

Ansøger har ikke inkluderet kilder på estimeringen for andelen af RoActemra patienter som opereres for grå stær. Amgros vurderer at estimatet meget usikkert, men da det ingen betydning har for det endelige resultat, accepteres estimatet.

Ved opstart af RoActemra behandling testes for tuberkulose og hepatitis B og C, som ansøger har takseret separat for hver test. I DRG 2018 logikken takseres kun for den dyreste procedure hvis flere procedurer foretages indenfor 12 timer af hinanden. Derfor korrigerer Amgros analysen så test for tuberkulose og hepatitis B og C dækkes af taksten for et ambulant besøg.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang og estimater er acceptable, dog korrigeres antallet af udleveringer for RoActemra og test for tuberkulose og hepatitis B og C dækkes af taksten for et ambulant besøg.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger forbundet med den tid som patient bruger på en given aktivitet. Modellen inkluderer ambulant besøg, medicinudlevering, bivirkninger, transporttid og test for tuberkulose og hepatitis B og C.

Tabel 6: Patienttid per aktivitet

| Omkostningselement | Tid |
|----------------------------|-----------|
| Ambulant besøg | 0,5 time |
| Medicinudlevering | 0,25 time |
| Tuberkulose test | 0,5 time |
| Hepatitis B og C test | 0,25 time |
| Transporttid | 1,5 timer |
| Indlæggelse pga. infektion | 72 timer |
| Operation grå stær | 24 timer |

Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til ambulante besøg, udlevering af medicin og bivirkninger. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 DKK pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 DKK pr. besøg.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Ansøgers estimat for patienttid ifm. operation for grå stær virker overestimeret da operationen varer ca. 20 minutter, og patienten sendes hjem samme dag. Amgros korrigerer derfor estimatet til 2 timer.

Amgros accepterer de valgte estimater, men korrigerer tid forbundet med grå stær operation.

Tværsætorielle omkostninger

Patienter som behandles for GCA har en forøgede risiko for diabetes, som behandles ved egen læge. Ansøger antager at 10 % af patienter som behandles med prednisolon skal behandles for diabetes ved egen læge. Estimaten er baseret på samtale med behandlende overlæge fra Region Hovedstaden. Ansøger vurderer at kun 5% af patienter som behandles med RoActemra skal behandles for diabetes.

Amgros' vurdering

Ansøgers estimat for tværsætorielle omkostninger virker plausible.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelpriserne. Usikkerheden omkring lægemiddelprisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingslængden er betydelig.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer at ansøgers analyse giver et repræsentativt resultat for meromkostningerne ved behandling med RoActemra sammenlignet med prednisolon. Resultaterne som præsenteres i det følgende, er med Amgros' mindre korrektioner.

Antagelser i ansøgers analyse:

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen.
- Alle patienter behandles i hele perioden på 12 måneder.

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- Antallet af udleveringer for RoActemra
- Test for tuberkulose og hepatitis B og C dækkes af taksten for et ambulant besøg
- Patienttid forbundet med grå stær operation

Ansøgers analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P1 på ca. 98.820 DKK for RoActemra hver uge sammenlignet med prednisolon.

Ansøgers analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P2 på ca. 50.411 DKK for RoActemra hver anden uge sammenlignet med prednisolon.

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på RoActemra og behandlingens længde.

Resultaterne fra ansøgers analyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriiserne som er anvendt i analysen er AIP.

Tabel 7: Resultat af ansøgers analyse for P1, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

| | RoActemra hver uge | Prednisolon | Inkrementel omkostning |
|-------------------------------|--------------------|--------------|------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | 95.295 | 421 | 94.875 |
| Hospitalsomkostninger | 6.021 | 4.829 | 1.192 |
| Tværasektorielle omkostninger | 102 | 203 | -102 |
| Patientomkostninger | 4.991 | 2.136 | 2.855 |
| Totale omkostninger | 106.409 | 7.589 | 98.820 |

Tabel 8: Resultat af ansøgers analyse for P2, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

| | RoActemra hver anden uge | Prednisolon | Inkrementel omkostning |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | 47.850 | 421 | 47.430 |
| Hospitalsomkostninger | 5.449 | 4.829 | 620 |
| Tværasektorielle omkostninger | 102 | 203 | -102 |
| Patientomkostninger | 4.599 | 2.136 | 2.463 |
| Totale omkostninger | 58.000 | 7.589 | 50.411 |

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model antager at alle 550 patienter starter dag 1 og gennemfører behandling på 52 uger. Ansøger antager, at 90 % af den samlede population behandles med RoActemra, hvis RoActemra anbefales som standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med RoActemra, hvis RoActemra ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Tabel 9: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P1-2, år 1

| Anbefales som standardbehandling | | Anbefales IKKE som standardbehandling | |
|----------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
| RoActemra | 495 | RoActemra | 0 |
| Prednisolon | 55 | Prednisolon | 550 |
| Total | 550 | Total | 550 |

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet analyser med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter.

I analysen for et lavt antal patienter antager ansøger, at der starter 360 nye patienter per år på RoActemra. I analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 630 nye patienter per år på RoActemra.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen.

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 90 % af alle nye patienter vil modtage RoActemra, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøgers resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Tabel 10: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. DKK, år 1

| Anbefales som standardbehandling | | Anbefales IKKE som standardbehandling | |
|----------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------|
| RoActemra hver uge | 50,20 | RoActemra hver uge | 0 |
| Prednisolon | 0,29 | Prednisolon | 2,99 |
| Total | 50,49 | Total | 2,99 |

Tabel 11: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. DKK, år 1

| Budgetkonsekvenser | |
|--------------------|--------------|
| | År 1 |
| Anbefales | 50,49 |
| Anbefales ikke | 2,99 |
| Total | 47,50 |

Tabel 12: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. DKK, år 1

| Anbefales som standardbehandling | | Anbefales IKKE som standardbehandling | |
|----------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------|
| RoActemra hver anden uge | 26,43 | RoActemra hver anden uge | 0 |
| Prednisolon | 0,29 | Prednisolon | 2,99 |
| Total | 26,72 | Total | 2,99 |

Tabel 13: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. DKK, år 1

| Budgetkonsekvenser | |
|--------------------|--------------|
| | År 1 |
| Anbefales | 26,72 |
| Anbefales ikke | 2,99 |
| Total | 23,73 |

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

Tabel 14: Ansøgers følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P1, pr. år, mio. DKK

| Følsomhedsanalyser | | Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK |
|---|--------------------------|-----------------------------------|
| | | År 1 |
| Amgros' grundscenario RoActemra hver uge vs. prednisolon | | 47,50 |
| Nedre estimat for antal patienter | 360 nye patienter per år | 34,55 |
| Øvre estimat for antal patienter | 630 nye patienter per år | 60,45 |

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 12,95 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for RoActemra hver uge sammenlignet med prednisolon.

Tabel 15: Ansøgers følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P2, pr. år, mio. DKK

| Følsomhedsanalyser | | Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK |
|--------------------|--|-----------------------------------|
| | | År 1 |

| | | |
|--|--------------------------|--------------|
| Amgros' grundscenarioroActemra hver uge vs. prednisolon | | 23,73 |
| Nedre estimat for antal patienter | 360 nye patienter per år | 17,26 |
| Øvre estimat for antal patienter | 630 nye patienter per år | 30,20 |

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 6,47 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for RoActemra hver anden uge sammenlignet med prednisolon.

5 DISKUSSION

Behandling med RoActemra er forbundet med meromkostninger sammenlignet med prednisolon. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for RoActemra. Hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tocilizumab til behandling af kæmpecellearteitis. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/6551/protokol-1-0-tocilizumab-gca.pdf>
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report RoActemra. 2017;44(July).
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
4. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(4):317–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613849>

BILAG

Bilag 1: Prednisolon dosering

| Uge | Prednisolon dosis pr uge | | |
|-----|--------------------------|-------------|-----------------------|
| | RoActemra | Prednisolon | Høj dosis prednisolon |
| 1 | 350,00 | 350,00 | 490,00 |
| 2 | 350,00 | 350,00 | 490,00 |
| 3 | 315,00 | 315,00 | 420,00 |
| 4 | 315,00 | 315,00 | 420,00 |
| 5 | 280,00 | 280,00 | 385,00 |
| 6 | 280,00 | 280,00 | 385,00 |
| 7 | 245,00 | 245,00 | 350,00 |
| 8 | 245,00 | 245,00 | 350,00 |
| 9 | 210,00 | 210,00 | 315,00 |
| 10 | 210,00 | 210,00 | 315,00 |
| 11 | 175,00 | 175,00 | 280,00 |
| 12 | 175,00 | 175,00 | 280,00 |
| 13 | 140,00 | 140,00 | 245,00 |
| 14 | 140,00 | 140,00 | 245,00 |
| 15 | 105,00 | 105,00 | 210,00 |
| 16 | 105,00 | 105,00 | 210,00 |
| 17 | 70,00 | 87,50 | 175,00 |
| 18 | 70,00 | 87,50 | 175,00 |
| 19 | 70,00 | 70,00 | 140,00 |
| 20 | 70,00 | 70,00 | 140,00 |
| 21 | 61,25 | 61,25 | 105,00 |
| 22 | 61,25 | 61,25 | 105,00 |
| 23 | 61,25 | 61,25 | 87,50 |
| 24 | 61,25 | 61,25 | 87,50 |
| 25 | 52,50 | 52,50 | 70,00 |
| 26 | 52,50 | 52,50 | 70,00 |
| 27 | 0,00 | 52,50 | 61,25 |
| 28 | 0,00 | 52,50 | 61,25 |
| 29 | 0,00 | 43,75 | 61,25 |
| 30 | 0,00 | 43,75 | 61,25 |
| 31 | 0,00 | 43,75 | 52,50 |
| 32 | 0,00 | 43,75 | 52,50 |
| 33 | 0,00 | 35,00 | 52,50 |
| 34 | 0,00 | 35,00 | 52,50 |
| 35 | 0,00 | 35,00 | 43,75 |
| 36 | 0,00 | 35,00 | 43,75 |
| 37 | 0,00 | 35,00 | 43,75 |
| 38 | 0,00 | 35,00 | 43,75 |
| 39 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 40 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 41 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 42 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 43 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 44 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 45 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |

| | | | |
|----|------|-------|-------|
| 46 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 47 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 48 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 49 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 50 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 51 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |
| 52 | 0,00 | 35,00 | 35,00 |

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

2018 03 22

Høringsvar Medicinrådets behandling af GCA ansøgning

Kære Medicinråd

Roche noterer sig behandlingen af ansøgning om brug af Tocilizumab til behandling af patienter med Giant Cell Arteritis (GCA) og takker for muligheden for at afgive et høringsvar.

Vi noterer os kategoriseringen fra Medicinrådet som en "vigtig merværdi" på begge doseringsformer men har derudover ingen indsigelser yderligere i relation til kategoriseringen.

I vurderingsrapportens punkt 5 under databehandling (side 8) står der, at GiACTA studiet er tilrettelagt efter at have statistisk styrke til at detektere en forskel på 40 procentpoint i andelen af patienter, der er i remission efter 52 uger, mellem begge tocilizumab interventionsgrupper (162 mg hver eller hver anden uge i 26 uger) og kontrolgruppen, der fik 52 ugers nedtrapning med prednisolon.

Vi forstår ikke helt rationalet bag dette, fordi der hos **Unizony SH et al, "Design of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Trial," Int J Rheumatol, vol. 2013, no. Article ID 912562, 2013, pkt 2.14 Sample Size and Power** står følgende:

"A sample size of 100 patients in the A (162qw TCZ) group and 50 patients in both the B (162q2w TCZ) and C (placebo) groups will ensure at least 90% power to detect a difference in the proportion of patients in sustained remission at week 52 for both TCZ arms versus placebo at an alpha level of 0.01 (2 sided). This assumes that the absolute difference in the proportion of patients who are in sustained remission at 52 weeks is equal to 40% (assuming p_6 -TCZ = 70% versus p_6 -mCS = 30%) In addition, 50 patients will be included in the 52-week prednisone-tapering group (D). Although a difference might still be identified, it should be noted that our study will not be powered to find a statistically significant difference between the TCZ arms and the 52-week prednisone-tapering arm (group D). However, we anticipate that data from patients in this fourth arm will

provide valuable information regarding the optimal dosing regimens of CS in GCA and help evaluate the risk-benefit ratio of TCZ as a CS-sparing agent."

I relation til vurderingsrapporten undres vi samtidigt over et andet forhold, særligt, at der under punkt 10 *Relation til eksisterende behandlingsvejledning* står følgende:

"Fagudvalget understreger, at patienter med øjensymptomer fortsat behandles akut med prednisolon og eventuel behandling med Tocilizumab først iværksættes når diagnosen er sikker og symptomer aftaget".

Vi finder det i Roche uklart beskrevet, hvad den faglige begrundelse er for at behandling med tocilizumab først iværksættes, når øjensymptomer er aftaget, og ønsker derfor en præcisering heraf. Vi har haft lejlighed til at drøfte netop dette forhold med GiACTA studiets hovedforfatter Dr. Stone og en dansk reumatolog, der behandler GCA patienter i sit daglige virke, og finder i lyset heraf, at den endelige vurderingsrapport bør indeholde den faglige begrundelse for udsagnet.

For god ordens skyld skal vi afslutningsvist gøre opmærksom på at EMA har godkendt Tocilizumab til ugentlig behandling af GCA patienter.

Med venlig hilsen,

Roche



Kenneth Forstrøm



Sara Høeberg

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tocilizumab til kæmpecelle arteritis

| | |
|---|---|
| Handelsnavn | RoActemra |
| Generisk navn | Tocilizumab |
| Firma | Roche |
| ATC-kode | L04AC07 |
| Virkningsmekanisme | Immunhæmmende middel. Rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 6 receptoren. |
| Administration/dosis | Gives subkutant, dosis på 162 mg |
| EMA-indikation | “RoActemra is indicated for the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients” |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1) | 15.03.2018 06.04.2018 16339 1.1 |

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at tocilizumab til patienter med GCA giver en **vigtig merværdi** (moderat evidens kvalitet).

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 ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

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

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

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

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

| | |
|---------|--|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ARR | Absolut Risiko Reduktion |
| CI | <i>Confidence Interval</i> eller Konfidensinterval |
| CRP | C-reaktivt protein |
| DRS | Dansk Reumatologisk Selskab |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EPAR | <i>EMAs Public Assessment Report</i> |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| GCA | <i>Giant Cell Arteritis</i> eller kæmpecelle arteritis |
| GRADE | System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>) |
| HR | Hazard Ratio |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| ITT | <i>Intention To Treat</i> |
| MR | Magnetisk Resonans (scanning) |
| MTX | Methotrexat |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PBO | Prednisolonedtrapning over 52 uger |
| PET | Positron Emission Tomografi (scanning) |
| PMR | Polymyalgia Rheumatica |
| RR | Relativ Risiko |
| SAE | <i>Serious Adverse Event</i> |
| SD | <i>Standard deviation</i> eller Standard afvigelse |
| TCZ | Tocilizumab |
| TCZ QW | Tocilizumab administreret hver uge |
| TCZ Q2W | Tocilizumab administreret hver anden uge |
| UL | Ultralyd (scanning) |

Indhold

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Formål..... | 5 |
| 2 | Baggrund..... | 5 |
| 2.1 | Nuværende behandling..... | 6 |
| 2.2 | Tocilizumab..... | 6 |
| 3 | Metode..... | 7 |
| 4 | Litteratursøgning..... | 7 |
| 5 | Databehandling..... | 8 |
| 6 | Klinisk merværdi..... | 8 |
| 6.1 | Klinisk spørgsmål 1..... | 8 |
| 6.1.1 | Gennemgang af studier..... | 9 |
| 6.1.2 | Resultater og vurdering..... | 10 |
| 6.1.3 | Evidensens kvalitet..... | 12 |
| 6.1.4 | Konklusion for klinisk spørgsmål 1..... | 12 |
| 6.2 | Klinisk spørgsmål 2..... | 13 |
| 6.2.1 | Gennemgang af studier..... | 13 |
| 6.2.2 | Resultater og vurdering..... | 13 |
| 6.2.3 | Evidensens kvalitet..... | 16 |
| 6.2.4 | Konklusion for klinisk spørgsmål 2..... | 16 |
| 7 | Andre overvejelser..... | 17 |
| 8 | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau..... | 17 |
| 9 | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau..... | 17 |
| 10 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning..... | 18 |
| 11 | Referencer..... | 19 |
| 12 | Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 20 |
| 13 | Bilag 2: GRADE-evidensprofiler..... | 21 |
| 13.1 | Cochrane Risk of Bias..... | 21 |
| 13.2 | GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tocilizumab..... | 23 |
| 14 | Bilag 3: GiACTA studiets 26 ugers prednisolonedtrapningsplan..... | 27 |

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tocilizumab til kæmpecelle arteritis (Giant Cell Arteritis, GCA) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, beslutter Medicinrådet, om det vil anbefale tocilizumab som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

GCA er en systemisk inflammationssygdom, som rammer segmenter af store og mellemstore arterier. Årsagen til, at der opstår inflammation i disse blodkar, kendes ikke. Sygdommen er tidligere blevet kaldt arteritis temporalis, hvilket er misvisende, da andre arterier end arteria temporalis også kan være angrebet [1]. Der ses oftest øget fasereaktant respons herunder markant forhøjet sænkingsreaktion og forhøjet koncentration af C-reaktivt protein (CRP).

Et karakteristisk symptom er tindinge-hovedpine (ved arteria temporalis) samt tyggeclaudikatio (smerter i tyggemuskulatur), ømhed i hovedbunden, pludseligt synstab, udbredte muskelsymptomer, feber, træthed og nedsat appetit. De alvorligste komplikationer er varigt synstab og andre manifestationer af arterit, herunder i sjældne tilfælde aortaaneurisme og nekrose af hovedbunden. GCA er tæt forbundet med polymyalgia rheumatica (PMR) med ligheder i forekomst, forløb, symptomer samt kliniske og parakliniske fund. Vanskeligheden ved at adskille de to sygdomstilstande understreges af, at omkring halvdelen af patienter med biopsiverificeret GCA har PMR symptomer, mens 10-20 % af PMR patienter uden symptomer på GCA har biopiske forandringer forenelige med GCA. Sygdommen svinder oftest spontant i løbet af få år men medfører en lille stigning i mortalitet [1].

GCA har en anslået incidens på omkring 25/100.000 hos personer over 50 år. GCA rammer oftere kvinder end mænd, og er mest hyppig i Skandinavien [1]. Grundet forskelle i klinisk praksis omkring diagnose er der en vis usikkerhed vedrørende dette tal.

I praksis hviler diagnosen på kliniske og parakliniske fund, herunder karakteristiske forandringer i biopsi fra arteria temporalis, fasereaktant forhøjelse og billeddiagnostiske forandringer karakteristisk for vaskulit (UL-/MR- eller PET-scanning). Der foreligger American College of Rheumatology (ACR) kriterier fra 1990, hvor tre ud af følgende fem kriterier skal være opfyldt: alder ved debut over 50 år, ny (type) hovedpine, abnorm arteria temporalis (nedsat pulsation eller ømhed), sænkingsreaktion over 50 mm og patologisk temporalbiopsi (mononukleær eller granulomatøs inflammation) [2]. I dansk klinisk praksis vil CRP oftest benyttes i stedet for sænkingsreaktion. Diagnostik er beskrevet af Dansk Reumatologisk Selskab i 2009, hvor en CRP på over 50 mg/L indgår [3].

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling er ikke kurativ, men har til formål at lindre symptomer og at forhindre varige skader, særligt synstab. Det tilstræbes at opnå remission så hurtigt som muligt og forhindre relaps af GCA. Dansk standardbehandling er højdosis kortikosteroid. Flere steroidbesparende lægemidler har været afprøvet, men benyttes ikke som standard.

Kortikosteroider

Behandlingen består af perorale kortikosteroider (i Danmark anvendes prednisolon) med varierende startdosis, oftest ca. 40-60 mg pr dag [3]. Nedtrapning af behandling indledes få uger efter behandlingsstart, og behandlingen varer oftest længere end et år [4]. Ved øjensymptomer gives eventuelt intravenøse kortikosteroider [5]. Behandling med prednisolon i høje doser medfører adskillige bivirkninger, fysiske såvel som psykiske (herunder psykoser og depression). Hos danske patienter med GCA ses i særdeleshed en markant forøget risiko for diabetes [4].

Da behandling med høje doser prednisolon medfører markant forøget risiko for osteoporose og deraf følgende knoglebrud, gives samtidig osteoporoseprofylakse i form af calcium + D-vitamin og eventuelt bisfosfonater. Patienterne følges og kontrolleres hyppigt under behandlingen, og symptomer samt forhøjede faseaktanter (sænkingsreaktion/CRP koncentration) er indikatorer for sygdomsaktivitet.

Methotrexat som steroidbesparende behandling

Flere lægemidler, heriblandt forskellige biologiske, har været afprøvet i kliniske studier til patienter med GCA. En metaanalyse af 3 randomiserede studier med i alt 161 nydiagnosticerede patienter viste en moderat effekt af methotrexat (MTX) til at nedsætte antallet af relapser af GCA [6]. Patienterne, som blev behandlet med MTX, fik desuden en lavere samlet dosis prednisolon. Reduktionen var gennemsnitligt på omkring 1 g over 48 uger i forhold til en totaldosis på ca. 4 g for den samlede studiepopulation. I EULAR's retningslinjer fra 2009 anbefales det på denne baggrund at overveje behandling med MTX til patienter med GCA [7]. Datagrundlaget betragtes som spinkelt og den potentielle steroidbesparelse er forholdsvis lille. Af disse grunde benyttes MTX ikke som standardbehandling i dansk klinisk praksis.

2.2 Tocilizumab

Tocilizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 6 (IL-6) receptorer og bruges i Danmark til andre indikationer end GCA, især reumatoid artrit. Den immunmodulerende effekt af hæmning af IL-6 virker sygdomsmodificerende på visse sygdomme, som forårsages af systemisk inflammation. Tocilizumab administreres som en subkutan injektion på 162 mg en gang ugentligt [8].

Ifølge den foreløbige ansøgning og produktresume afhænger behandlingsvarigheden, i de tilfælde den overstiger et år, af symptomer, klinisk vurdering og patientpræference [8].

3 Metode

Medicinrådet har d. 29/1-2018 modtaget den endelige ansøgning fra Roche.

Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet d. 22/12-2017.

Ansøger har indsendt data fra et randomiseret, dobbeltblindet og kontrolleret fase 3-studie (GiACTA; n=251) og et randomiseret, dobbeltblindet og kontrolleret fase 2-studie (NCT01450137; n=30). Ansøger har primært baseret ansøgningen på resultaterne fra GiACTA-studiet, da interventionen i fase II studiet var 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge og ikke 162 mg (hver eller hver anden uge) som efterspurgt i protokollen [9]. GiACTA-studiet inkluderer, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, data på de ønskede studiearme, og inkluderer patienter i behandling med 162 mg tocilizumab hver (TCZ QW) eller hver anden uge (TCZ Q2W), samt den ønskede komparator (prednisolonnedtrapning over 52 uger (PBO)) (komparator). Fagudvalget har derfor vurderet, at data fra GiACTA studiet udgør det bedste datagrundlag for vurderingen, og denne vurdering vil udelukkende være baseret på GiACTA-studiet.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger som efterspurgt i protokollen, hvilket samlet har resulteret i inklusion af fem publikationer baseret på to kliniske hovedstudier. Tre af de identificerede publikationer vedrører GiACTA, men er enten EPAR'en, beskriver kun studiedesignet [10] eller er conferenceabstract (se afsnit 4.1 i ansøgningen). Som nævnt ovenfor er vurderingen derfor primært baseret på resultaterne fra GiACTA-studiet rapporteret i Stone et al. [11].

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

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

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

5 Databehandling

GIACTA-studiet er tilrettelagt efter at have statistisk styrke til at detektere en forskel på 40 procentpoint i andelen af patienter, der er i remission efter 52 uger, mellem tocilizumab interventionsgruppen der fik 162 mg hver uge og kontrolgruppen, der fik 52 ugers nedtrapning med prednisolon.

Databehandling i den endelige ansøgning

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat. Den endelige ansøgning og publikationen beskriver en intention to treat (ITT) population (samtlige 251 randomiserede patienter) og en sikkerhedspopulation, hvor én patient, som var randomiseret til TCZ Q2W, men ikke modtog intervention, ikke indgår. Effektmålet alvorlige uønskede hændelser (SAEs) vurderes i sidstnævnte population, mens de øvrige effektmål vurderes i ITT populationen.

Studiets primære effektmål var patienter, som opnåede remission efter 52 uger. De statistiske analyser af dette effektmål i studiet fulgte et hierarki, som havde til formål at kontrollere for multipel testning [11]. Af samme grund rapporterer studiet konfidensintervaller (CI), som er forskellige fra 95 %. Der er ikke kontrolleret for multipel testning på andre effektmål. Derudover har ansøger anvendt 99 % CI i rapporteringen af effektmålet "livskvalitet". Protokollen efterspørger 95 % CI's, og Medicinrådets sekretariat har derfor omregnet til 95 % CI.

Vurdering af datagrundlag

Ingen patienter døde under studieperioden, hvorfor der ikke kan fastsættes en merværdi på effektmålet "mortalitet".

Livskvalitet er rapporteret som gennemsnitlige ændringer fra baseline (beregnet med en *repeated measures* model som er justeret for en række variable), og er ikke relateret til den definerede mindste klinisk relevante forskel på 0,5 standardafvigelse defineret i protokollen. Derfor vurderes livskvalitet narrativt.

Samlet set betragtes det indleverede datagrundlag som tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af TCZ som mulig standardbehandling af GCA.

6 Klinisk merværdi

6.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

Medicinrådet vurderer, at tocilizumab administreret hver uge til patienter med GCA giver en **vigtig merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning (moderat evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GiACTA (NCT01791153): Resultaterne er publiceret i 2017 [11] og studiet er et dobbelt-blindet, randomiseret og kontrolleret fase 3-studie. De 251 deltagere blev randomiseret i forholdet 2:1:1:1 til fire grupper:

1. Tocilizumab 162 mg hver uge + 26 ugers prednisolonedtrapning (n=100)
2. Tocilizumab 162 mg hver anden uge + 26 ugers prednisolonedtrapning (n=50)
3. Placebo + 26 ugers prednisolonedtrapning (n=50)
4. Placebo + 52 ugers prednisolonedtrapning (n=51)

Opfølgningstiden var 52 uger for alle grupper, og studiet undersøgte effektmålene: remission efter 52 uger, akkumuleret dosis prednisolon, livskvalitet (SF-36), tid til første flare, alvorlige uønskede hændelser, alvorlige infektioner samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De statistiske analyser på effekt blev udført i intention to treat (ITT) populationen, mens analyserne for effektmålet "alvorlige uønskede hændelser" blev udført i en modificeret ITT population bestående af alle deltagere, der havde modtaget mindst én dosis.

Population

Der indgik i alt 251 patienter i GiACTA studiet. I tabel 1 ses en karakteristik ved baseline af de patientgrupper der indgik i GiACTA studiet.

Tabel 1. Populationskarakteristika ved studiestart af GiACTA.

| | GiACTA (NCT01791153) | | | |
|--|-----------------------------|----------------|--|--|
| | TCZ QW | TCZ Q2W | Placebo og 26 ugers prednisolonedtrapning | Placebo og 52 ugers prednisolonedtrapning |
| Alder (gennemsnit±SD) | 69,5 ±8,5 | 69,4 ±8,2 | 69,3 ±8,1 | 67,8 ±7,7 |
| Sygdomsvarighed i dage (gennemsnit±SD) | 307 ±564 | 258 ±501 | 365 ±570 | 255 ±436 |
| % Kvinder | 78 | 70 | 76 | 73 |
| Vægt (kg±SD) | 69,8 ±13,8 | 70,8 ±16,1 | 70,1 ±15,8 | 73,1 ±15,3 |
| % Med nydiagnosticeret GCA | 47 | 52 | 46 | 45 |

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Dødelighed (kritisk)

Der var ingen dødsfald i studiets opfølgningstid, og det er dermed ikke muligt at vurdere, hvorvidt tocilizumab (162 mg ugentligt) + prednisolonedtråpning over 26 uger (TCZ QW) har merværdi i forhold til placebo + prednisolonedtråpning over 52 uger (komparator) på dette effektmål.

Remission efter 52 uger (kritisk)

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Remission efter 52 uger (kritisk)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|--|-------------------------------|---|
| Absolutte forskelle | Forskel på 20 procentpoint | | 38,4 procentpoint [95 % CI: 24,1; 52,7] (95 % CI er udregnet af sekretariatet) |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,33* | 3,17 [95 % CI: 1,71;5,89] (udregnet af ansøger) |
| | Vigtig merværdi | - | |
| | Lille merværdi | - | |
| | Ingen merværdi | - | |
| Evidensens kvalitet | Moderat | | |

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

* Medicinrådets metodehåndbog indeholder på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan det udregnes, at stor merværdi opnås med en nedre grænse på konfidensintervallet over 1,33 (reciprok værdi af 0,75).

Den absolutte forskel mellem TCZ QW og komparator var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende var den relative forskel statistisk signifikant og den nedre grænse på konfidensintervallet var over 1,33. TCZ QW har **stor klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtråpning vedrørende det kritiske effektmål remission efter 52 uger.

Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater |
|---------------------|--|---|
| Absolutte forskelle | Reduktion på 25 % i forhold til kontrolgruppen | Reduktion på 51,2 % i forhold til kontrolgruppen (CI kan ikke beregnes) Median dosis var 1862 mg i TCZ QW og 3818 mg i placebogruppen. |
| Evidensens kvalitet | Lav | |

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel mellem TCZ QW og komparator var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Konfidensintervaller på differencen kan ikke beregnes, da data ikke er normalfordelte, og det er dermed ikke muligt at vurdere estimatets usikkerhed. Det er desuden ikke muligt at beregne den relative risiko for dette effektmål, så kategoriseringen af merværdi sker udelukkende på baggrund af estimatet for den absolutte forskel uden konfidensinterval. På den baggrund har TCZ QW **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonnedtrapning vedrørende reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger.

Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater |
|---------------------|--|--|
| Absolutte forskelle | Forskel på 5 procentpoint | -10,5 procentpoint [95 % CI: -2,4;25,0] (udregnet 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 | Konfidensinterval indeholder 1,00 |
| Evidensens kvalitet | Lav | 0,59 [95 % CI: 0,30;1,14] (udregnet af ansøger) |

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Punktestimatet for den absolutte forskel mellem TCZ QW og komparator var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer, at der er rapporteret færre SAEs hos patienter der modtog TCZ QW i forhold til komparator. Konfidensintervallet indeholder dog 0. Tilsvarende indeholder konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. På den baggrund har TCZ QW **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning vedrørende alvorlige uønskede hændelser ved 52 uger.

Livskvalitet (vigtig)

Medicinerådet har i protokollen efterspurgt, at absolutte forskelle blev relateret til den definerede mindste klinisk relevante forskel på 0,5 standardafvigelse (SD). Ansøger har anvendt gennemsnitlige ændringer i score fra baseline til opfølgning ved 52 uger i de to grupper, til at beregne forskelle mellem grupperne. Ansøger har anvendt SF36 og har leveret data for både den fysiske score (PCS) og den mentale score (MCS). For PCS var den absolutte forskel i gennemsnitlige ændringer mellem TCZ QW og komparator på 5,59 [95 % CI: 1,99; 9,19], mens den for MCS var 4,44 [95 % CI: 0,54; 8,34]. Umiddelbart ser det ud til, at TCZ QW har en større positiv effekt på den fysiske og mentale score end prednisolonedtrapning. Det er dog på baggrund af ansøgningen ikke muligt at vurdere den kliniske merværdi af TCZ QW sammenlignet med prednisolonedtrapning vedrørende livskvalitet, da det fremsendte datagrundlag ikke kan opgøres som specificeret i protokollen, og merværdien kategoriseres derfor som **ikke-dokumenterbar**.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for TCZ QW sammenlignet med PBO er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, indenfor fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias). Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde.

Overordnet set vurderes der ikke at være alvorlig risiko for bias i GiACTA-studiet. Evidensens kvalitet nedgraderes på grund af "inconsistency" på alle effektmål, da der kun indgår et enkelt studie i vurderingen, "indirectness" for livskvalitet da ansøger ikke har rapporteret effektmålet på den ønskede skala og "imprecision" på effektmål med upræcise estimater (akkumuleret prednisolondosis og alvorlige uønskede hændelser).

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

TCZ QW har stor merværdi på det kritiske effektmål "remission efter 52 uger", og vigtig merværdi på det vigtige effektmål "reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger". Det vurderes, at der ikke er klinisk merværdi i forhold til "alvorlige uønskede hændelser", men der er tendens til at TCZ QW gruppen får færre bivirkninger. Samlet set vurderer fagudvalget at TCZ QW har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA. Da den laveste evidenskvalitet på et kritisk effektmål (remission efter 52 uger) er moderat, vurderes den samlede evidenskvalitet at være **moderat**.

Tabel 5. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1.

| Effektmål | Vigtighed | Merværdi | Evidenskvalitet |
|---|-----------|--------------------|-----------------|
| Dødelighed | Kritisk | - | - |
| Remission efter 52 uger | Kritisk | Stor | Moderat |
| Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger | Vigtig | Vigtig | Lav |
| Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) | Vigtig | Ingen | Lav |
| Livskvalitet | Vigtig | Ikke-dokumenterbar | Lav |

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

Medicinerådet vurderer, at tocilizumab administreret hver anden uge til patienter med GCA giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning (moderat evidenskvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier

GIACTA studiet er ligeledes grundlag for besvarelse af spørgsmål 2 (se beskrivelse af studiet i afsnit 6.1.1).

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Dødelighed (kritisk)

Der var ingen dødsfald i studiets opfølgningstid, og det er dermed ikke muligt at vurdere, hvorvidt tocilizumab (162 mg hver anden uge) + prednisolonedtrapning over 26 uger (TCZ Q2W) har merværdi i forhold til placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger (komparator) på dette effektmål.

Remission efter 52 uger (kritisk)

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Remission efter 52 uger (kritisk)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|--|-------------------------------|---|
| Absolutte forskelle | Forskel på 20 procentpoint | | 35,4 procentpoint [95 % CI: 17,9; 52,9] (95 % CI er udregnet af sekretariatet) |
| Relative forskelle | Stor merværdi | Nedre konfidensgrænse > 1,33* | 3,01 [95 % CI 1,57;5,75] (udregnet af ansøger) |
| | Vigtig merværdi | - | |
| | Lille merværdi | - | |
| | Ingen merværdi | - | |
| Evidensens kvalitet | moderat | | |

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.

* Medicinrådets metodehåndbog indeholder på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål, kan det udregnes at stor merværdi opnås med en nedre grænse på konfidensintervallet over 1,33 (reciprokværdi af 0,75).

Den absolutte forskel mellem TCZ Q2W og komparator var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, dog indeholder konfidensintervallet den mindste klinisk relevante forskel (20 %). Den relative forskel var statistisk signifikant og den nedre grænse på konfidensintervallet var over 1,33. Dermed har TCZ Q2W **stor klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning over 52 uger vedrørende remission efter 52 uger.

Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|--|--|--|
| Absolutte forskelle | Reduktion på 25 % i forhold til kontrolgruppen | | Reduktion på 51,2 % i forhold til kontrolgruppen (CI kan ikke beregnes) Median dosis var 1862 mg i TCZ Q2W og 3818 mg i placebogruppen. |
| Evidensens kvalitet | lav | | |

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel mellem tocilizumab (162 mg hver anden uge) + prednisolonedtrapning og placebo + prednisolonedtrapning var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Der er ikke beregnet konfidensinterval på differencen, da data ikke er normalfordelte. Det er ikke muligt at beregne den relative risiko for dette effektmål, så kategoriseringen af merværdi sker udelukkende på baggrund af den absolutte forskel. På den baggrund har TCZ Q2W **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning over 52 uger vedrørende reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger.

Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | | Resultater |
|---------------------|--|---|---|
| Absolutte forskelle | Forskel på 5 procentpoint | | -11,2 procentpoint [95 % CI: -4,4;26,4] (udregnet 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 | Konfidensinterval indeholder 1,00 | 0,56 [95 % CI: 0,24;1,29] (udregnet af ansøger) |
| Evidensens kvalitet | lav | | |

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel mellem TCZ Q2W og komparator var større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer at der er rapporteret færre SAEs hos patienter der modtog TCZ Q2W ift. til komparator. Konfidensintervallet indeholder dog 0. Tilsvarende indeholder konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,00. På den baggrund har TCZ Q2W **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning over 52 uger vedrørende alvorlige bivirkninger ved 52 uger.

Livskvalitet (vigtig)

Medicinrådet har i protokollen efterspurgt at absolutte forskelle blev rapporteret i standardafvigelse (SD) med en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 SD. Ansøger har anvendt gennemsnitlige ændringer i score fra baseline til opfølgning ved 52 uger i de to grupper, til at beregne forskelle mellem grupperne. Ansøger har leveret data for både PCS og MCS. For PCS var den absolutte forskel mellem TCZ Q2W og komparator på 4,25 [95 % CI: 0,15; 8,35], mens den for MCS var 3,27 [95 % CI: -1,19; 7,73]. Umiddelbart ser det ud til, at TCZ Q2W har en større positiv effekt på den fysiske score end prednisolonedtrapning, hvorimod der ikke

ser ud til at være forskel i den mentale score. Det er dog på baggrund af ansøgningen ikke muligt at vurdere den kliniske merværdi af TCZ Q2W sammenlignet med prednisolonedtråpning over 52 uger vedrørende livskvalitet, da det fremsendte datagrundlag ikke kan opgøres som specificeret i protokollen, og merværdien kategoriseres derfor som **ikkedokumenterbar**.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for TCZ Q2W sammenlignet med PBO er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, indenfor fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias). Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde.

Overordnet set vurderes der ikke at være alvorlig risiko for bias i GiACTA-studiet. Evidensens kvalitet nedgraderes på grund af "inconsistency" på alle effektmål, da der kun indgår et enkelt studie i vurderingen, "indirectness" for livskvalitet da ansøger ikke har rapporteret effektmålet på den ønskede skala og "imprecision" på effektmål med upræcise estimater (akkumuleret prednisolondosis, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet (MCS)).

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

TCZ Q2W har stor merværdi på det kritiske effektmål "remission efter 52 uger", og vigtig merværdi på det vigtige effektmål "reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger". Det vurderes, at der ikke er klinisk merværdi i forhold til "alvorlige uønskede hændelser". Samlet set vurderer fagudvalget at TCZ Q2W har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo + prednisolonedtråpning over 52 uger til patienter med GCA. Da den laveste evidenskvalitet på et kritisk effektmål (remission efter 52 uger) er moderat, vurderes den samlede evidenskvalitet at være **moderat**.

Table 9. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2.

| Effektmål | Vigtighed | Merværdi | Evidenskvalitet |
|---|-----------|-------------------|-----------------|
| Dødelighed | Kritisk | - | - |
| Remission efter 52 uger | Kritisk | Stor | Moderat |
| Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger | Vigtig | Vigtig | Lav |
| Alvorlige bivirkninger (SAEs) | Vigtig | Ingen | Lav |
| Livskvalitet | Vigtig | Ikkedokumenterbar | Lav/meget lav |

7 Andre overvejelser

Fagudvalget formulerede to kliniske spørgsmål i protokollen, der alene adskilte sig i forhold til dosisfrekvensen for tocilizumab. Baggrunden var, at det af ansøgers foreløbige ansøgning fremgik, at begge doseringer var undersøgt i de kliniske studier. Klinisk spørgsmål 1 vurderede en ugentlig dosis på 162 mg, og klinisk spørgsmål 2 vurderede den samme dosis givet hver anden uge. EMA har godkendt den ugentlige dosis [12]. Ansøger har inkluderet data på "tid til første flare" i deres argumentation for at en ugentlig dosis bør foretrækkes, men fagudvalget har vurderet dette effektmål som mindre vigtigt, og det er derfor ikke inkluderet i vurderingen. På baggrund af de valgte effektmål mener fagudvalget, at begge dosisfrekvenser har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med prednisolonedtrapning, baseret på evidens af moderat kvalitet.

Ansøger henviser til bekymring for alvorlige akutte manifestationer af GCA (specielt blindhed) som argument for at give en ugentlig dosis. Fagudvalget deler ikke denne bekymring, da samtlige patienter initieres på højdosis prednisolon, hvilket ifølge deres kliniske vurdering forhindrer alvorlige vaskulære hændelser tidligt i sygdomsforløbet. Derfor finder fagudvalget, at der på det eksisterende datagrundlag og deres kliniske vurdering at tocilizumab kan gives hver anden uge.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at:

- tocilizumab hver uge (162 mg QW) giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.
- tocilizumab hver anden uge (162 mg Q2W) giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.

Fagudvalget bemærker at GCA i GiACTA studiet var diagnosticeret på baggrund af biopsi eller billeddiagnostik (angiografi, CT-, MR- eller PET-skanning), og sygdommen bør være tilsvarende veldiagnosticeret før det overvejes at anvende tocilizumab til GCA.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at:

- tocilizumab hver uge (162 mg QW) giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.
- tocilizumab hver anden uge (162 mg Q2W) giver en **vigtig klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med placebo + prednisolonedtrapning over 52 uger til patienter med GCA.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Fagudvalget vurderer at tocilizumab kombineret med prednisolonedtrapning over 26 uger kan indgå som mulig standardbehandling til veldiagnosticerede patienter (se ovenfor) fremfor nuværende prednisolonbehandling. Nedtrapningen af prednisolon bør, som hidtil, først indledes 2-4 uger efter behandlingsstart. Fagudvalget understreger at patienter med øjensymptomer fortsat behandles akut med prednisolon og eventuel behandling med tocilizumab først iværksættes når diagnosen er sikker og øjensymptomer er aftaget. Fagudvalget anbefaler at prednisolonedtrapning følger en nedtrappingsplan som ligner den i GiACTA studiet beskrevne (se bilag 3), under hensyntagen til danske forhold. Fagudvalget er desuden opmærksomme på at Dansk Reumatologisk Selskab (DRS) har nedsat en arbejdsgruppe der skal udarbejde en national behandlingsvejledning til GCA, og opfordrer til at denne inkluderer en vejledning for tocilizumab der er tilpasset den danske kontekst.

11 Referencer

1. Baslund B, Bek T, Hansen-Nord G SM. Kæmpecelle arteritis [internet]. Sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/kaempecelle-arteritis/>
2. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):25–30.
3. Dansk Reumatologisk Selskab. Klinisk retningslinje for Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis [internet]. 2009. Tilgængelig fra: http://www.danskreumatologiskselskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/PMR_GCA_skabelon_2009_godkendt_DRS_pdf.pdf
4. Faurshou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Obel N, Baslund B. Risk of Diabetes Mellitus among Patients Diagnosed with Giant Cell Arteritis or Granulomatosis with Polyangiitis: Comparison with the General Population. *J Rheumatol*. 2017;44(1):78–83.
5. Lindberg M, Hørslev-petersen K. Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis. *Månedsskrift Prakt Lægegerning*. 2007;(3):77–87.
6. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2789–97.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318–23.
8. Roche. Preliminary application to The Danish Medicines Council RoACTEMRA[®] (tocilizumab). 2017;(July):1–10.
9. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921–7.
10. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol*. 2013;2013.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–28.
12. EMA - European Medicines Agency. European Public Assessment Report EPAR - RoActemra. 2017.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

| <i>Formand</i> | <i>Indstillet af</i> |
|---|---|
| Ulrik Tarp Overlæge, dr.med. | LVS/Region |
| | |
| <i>Medlemmer</i> | <i>Udpeget af</i> |
| Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor | Region Nordjylland |
| Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d. | Region Hovedstaden |
| Thomas Adelsten * Uddannelsesansvarlig overlæge | Region Sjælland |
| Per Damkier Professor, overlæge, ph.d. | Dansk Selskab for klinisk Farmakologi |
| Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Dorte Vendelbo Overlæge, sekretariatsleder | DANBIO |
| Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor | Dansk Reumatologisk Selskab |
| To patienter/patientrepræsentanter | Gigtforeningen |

* Tiltrådte fagudvalget i februar 2018 og har ikke deltaget i udarbejdelsen af denne vurdering.

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

*Risk of bias i GiACTA-studiet er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**. Der vurderes ikke at være alvorlig risiko for bias:*

| Bias | Vurdering | Begrundelse |
|--|--|---|
| Random sequence generation (Selection bias) | <ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>• Uklar risiko for bias• Høj risiko for bias | "Randomization stratified by baseline prednisone dose" |
| Allocation concealment (Selection bias) | <ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>• Uklar risiko for bias• Høj risiko for bias | "Interactive voice response system" |
| Blinding of participants and personnel (Performance bias) | <ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>• Uklar risiko for bias• Høj risiko for bias | Første 7 uger af studiet var ublinded, men doserne var identiske på tværs af grupperne i denne periode. "Prednisone doses between 60 mg and 20 mg will be administered in an open-label fashion. In order to prevent unblinding due to the different taper lengths, prednisone dosages below 20 mg will be provided in numbered blister packs for blinded administration. Depending on the patient's assignment to either the six- or twelve-month taper regimen, the daily encapsulated dose may contain active prednisone, prednisone placebo, or a combination of both." |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | <ul style="list-style-type: none">• <u>Lav risiko for bias</u>• Uklar risiko for bias• Høj risiko for bias | Studiepersonalet kendte ikke til deltagernes CRP værdier, da disse potentielt ville føre til "unblinding" som følge af normalisering af CRP niveauer i TCZ grupperne. "To prevent unblinding that could occur because of normalization of the CRP concentration after interleukin-6-receptor blockade with tocilizumab, all the trial personnel were unaware of the patients' CRP levels". Eksternt personale vurderede effektmål og laboratorieprøver: "Both the laboratory assessor and the efficacy assessor were unaware of the group assignments". |

| Bias | Vurdering | Begrundelse |
|---|--|---|
| Incomplete outcome data (attrition bias) | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias | <p>”Safety” effektmål blev analyseret i en mITT population, mens ”efficacy” effektmål blev analyseret i ITT populationen. Ca. 18 % af deltagerne havde ikke information vedr. livskvalitet (SF-36), og der er ikke brugt imputation i analyserne af livskvalitet.</p> |
| Selective reporting (Reporting bias) | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias | <p>De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret. Ikke alle effektmål der er beskrevet på clinicaltrials.gov er rapporteret, men det vurderes ikke at have betydning for risikoen for bias.</p> |
| Other bias | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> • Uklar risiko for bias • Høj risiko for bias | |

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tocilizumab

Klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|-------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|--|---------------------------------|------------------------|--|---------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | tocilizumab QW + prednisone taper 26 W | placebo + prednisone taper 52 W | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Remission after 52 weeks | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 56/100 (56.0%) | 9/51 (17.6%) | RR 3.17 (1.71 to 5.89) | 383 more per 1.000 (from 125 more to 863 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Reduction in accumulated dose of prednisone after 52 weeks | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | serious ^b | none | Median accumulated dose over 52 weeks in the PBO group (N=51) was 3818 mg. In the TCZ QW group (N=100) median accumulated dose was 1862 mg. The reduction in median accumulated dose was -1956 mg (-51.2%) | | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT | |
| Serious adverse events | | | | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|-----------------------------|-------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|---------------------------------|------------------------|---|-------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | tocilizumab QW + prednisone taper 26 W | placebo + prednisone taper 52 W | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | serious ^c | none | 15/100 (15.0%) | 13/51 (25.5%) | RR 0.59 (0.30 to 1.14) | 105 fewer per 1.000 (from 36 more to 178 fewer) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Quality of life (SF-36 PCS) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^d | not serious | none | Mean change from baseline in the PBO group (N=41) was -1.49 points, while it was 4.10 in the TCZ QW group (N=85). The difference was 5.59 (95% CI: 1.99; 9.19). | | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT | |
| Quality of life (SF-36 MCS) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^d | not serious | none | Mean change from baseline in the PBO group (N=41) was 2.84 points, while it was 7.28 in the TCZ QW group (N=85). The difference was 4.44 (95% CI: 0.54; 8.34). | | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT | |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Single study.
- b. Calculation of confidence intervals was not possible for this outcome, making assessment of imprecision impossible.
- c. Confidence interval includes both no effect and a positive added value.
- d. Applicant did not report the specified outcome.

Klinisk spørgsmål 2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med GCA, sammenlignet med prednisolonedtrapning?

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|-------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|---|---------------------------------|------------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | tocilizumab Q2W + prednisone taper 26 W | placebo + prednisone taper 52 W | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Remission after 52 weeks | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | not serious | none | 26/49 (53.1%) | 9/51 (17.6%) | RR 3.01 (1.57 to 5.75) | 355 more per 1.000 (from 101 more to 838 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Reduction in accumulated dose of prednisone after 52 weeks | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | serious ^b | none | Median accumulated dose over 52 weeks in the PBO group (N=51) was 3818 mg. In the TCZ QW group (N=49) median accumulated dose was 1862 mg. The reduction in median accumulated dose was -1956 mg (-51.2%) | | | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Serious adverse events | | | | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|-----------------------------|-------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|---------------------------------|------------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | tocilizumab Q2W + prednisone taper 26 W | placebo + prednisone taper 52 W | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | not serious | serious ^c | none | 7/49 (14.3%) | 13/25 (52.0%) | RR 0.56 (0.24 to 1.29) | 229 fewer per 1.000 (from 151 more to 395 fewer) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Quality of life (SF-36 PCS) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^d | not serious | none | Mean change from baseline in the PBO group (N=41) was -1.49 points, while it was 2.76 in the TCZ QW group (N=46). The difference was 4.25 (95% CI: 0.15; 8.35). | | | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Quality of life (SF-36 MCS) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^d | serious ^c | none | Mean change from baseline in the PBO group (N=41) was 2.84 points, while it was 6.12 in the TCZ QW group (N=46). The difference was 3.27 (95% CI: -2.59; 9.14). | | | | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Single study.
- b. Calculation of confidence intervals was not possible for this outcome, making assessment of imprecision impossible.
- c. Confidence interval includes both no effect and a positive added value.
- d. Applicant did not report the specified outcome.

14 Bilag 3: GiACTA studiets 26 ugers prednisolonedtrapningsplan

| Uge | Dosis, mg/dag |
|-----|---------------|
| 1 | 60 |
| 2 | 50 |
| 3 | 40 |
| 4 | 35 |
| 5 | 30 |
| 6 | 25 |
| 7 | 20 |
| 8 | 15 |
| 9 | 12,5 |
| 10 | 12,5 |
| 11 | 10 |
| 12 | 9 |
| 13 | 8 |
| 14 | 7 |
| 15 | 6 |
| 16 | 6 |
| 17 | 5 |
| 18 | 5 |
| 19 | 4 |
| 20 | 4 |
| 21 | 3 |
| 22 | 3 |
| 23 | 2 |
| 24 | 2 |
| 25 | 1 |
| 26 | 1 |

Application for the assessment of clinically added value of RoActemra[®] for Giant Cell Arteritis (GCA)

Contents

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Basic information..... | 2 |
| 2 | Abbreviations..... | 4 |
| 3 | Summary..... | 5 |
| 4 | Literature search..... | 6 |
| 4.1 | Relevant studies | 8 |
| 4.2 | Main characteristics of included studies | 9 |
| 5 | Clinical questions..... | 17 |
| 5.1 | What is the added clinical value of tocilizumab administered once weekly in patients with giant cell arteritis, compared with prednisolone tapering?..... | 17 |
| 5.1.1 | Presentation of relevant studies | 18 |
| 5.1.2 | Results of GiACTA phase III trial | 19 |
| 5.2 | What is the added clinical value of tocilizumab administered every other week in patients with giant cell arteritis compared with prednisolone tapering?..... | 26 |
| 5.2.1 | Presentation of relevant studies | 26 |
| 5.2.2 | Results per study | 26 |
| 5.3 | Supplementary information and data from the GiACTA study to be considered in the assessment of added clinical value of tocilizumab administered weekly vs. every other week | 31 |
| 5.4 | Supplementary information from phase II study to be considered in the overall assessment of added clinical value of tocilizumab | 36 |
| 6 | References | 38 |
| 7 | Appendices | 39 |

1 Basic information

Table 1.1 Contact information

| | |
|------------------------|------------------------------------|
| Name | Kenneth Forsstrøm Jensen |
| Title | Strategic Market Access Manager |
| Area of responsibility | Economic |
| Phone | +45 4214 2955 |
| E-mail | kenneth.forsstrom_jensen@roche.com |
| Name | Sara Høeberg |
| Title | Country Medical Manager |
| Area of responsibility | Medical |
| Phone | +45 24886024 |
| E-mail | sara.hoeberg@roche.com |

Table 1.2 Overview of the pharmaceutical

| | |
|---|---|
| Proprietary name | RoACTEMRA® solution for injection in pre-filled syringe |
| Generic name | Tocilizumab |
| Marketing authorization holder in Denmark | Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom |
| ATC code | L04AC07 |
| Pharmacotherapeutic group | Immunosuppressants, Interleukin inhibitors |
| Active substance(s) | Tocilizumab |
| Pharmaceutical form(s) | Pre-filled syringe containing 162 mg of tocilizumab in 0.9 ml. |
| Mechanism of action | RoActemra binds specifically to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (sIL-6R and mIL-6R). RoActemra has been shown to inhibit sIL-6R and mIL-6R-mediated signaling |
| Dosage regimen | Doses per year: 52 doses of RoActemra 162 mg solution for injection in pre-filled syringe Frequency of dosing: 162 mg once every week Dose adjustment if relevant: Based upon the chronic nature of GCA, treatment beyond 52 weeks should be guided by disease activity, physician discretion, and patient choice. Dose adjustments due to laboratory abnormalities (Liver enzyme abnormalities, Low absolute neutrophil count (ANC) and Low platelet count) refer to SPC sec. 4.2 and 4.4 for more details. |

| | |
|---|--|
| Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA) | English: RoActemra is indicated for the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients Danish: RoActemra er indiceret til behandling af kæmpecelle arteritis (Giant Cell Arteritis, GCA) hos voksne patienter. |
| Other approved therapeutic indications | RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for <ul style="list-style-type: none"> • the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX. • the treatment of moderate to severe active RA in adult patients who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with methotrexate. |
| Will dispensing be restricted to hospitals? | Yes, BEGR |
| Combination therapy and/or co-medication | The recommended posology is subcutaneous 162 mg once every week in combination with a tapering course of glucocorticoids. RoActemra can be used alone following discontinuation of glucocorticoids. RoActemra monotherapy should not be used for the treatment of acute relapses (refer to SPC sec. 4.4) |
| Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations | Pack sizes of 4 pre-filled syringes. Each pre-filled syringe contains 162 mg of tocilizumab in 0.9 ml. |
| Orphan drug designation | No |

Reference: SPC RoActemra SC, September 2017 [1]

2 Abbreviations

| | | | |
|---------|--|-----|---------------------------|
| AEs | Adverse Events | PBO | Placebo |
| AF | Absolut Forskelsberegner see appendix 2 | PCS | Physical Component Score |
| CI | Confidence Interval | PMR | Polymyalgia Rheumatica |
| CRP | C-reactive protein | QW | Every week |
| EMA | European Medicines Agency | Q2W | Every other week |
| ERS | Erythrocyte sedimentation rate | RR | Relative Risk |
| EPAR | EMAs Public Assessment Report | SAE | Serious Adverse Event |
| GCA | Giant Cell Arteritis | SAP | Statistical Analysis Plan |
| HR | Hazard Ratio | TCZ | Tocilizumab |
| MCS | Mental Component Score | 52W | 52 Weeks |
| MedCalc | Online calculation tool MedCalc.org | | |

3 Summary

Roche submits an application for the assessment of RoActemra SC 162 mg/ 0.9 ml once weekly as standard treatment of giant cell arteritis (GCA), as approved by EMA.

Based on the protocol received from the Medicines Council of 22 December 2017 a literature search has been performed in both MEDLINE and Cochrane to evaluate the added clinical value of tocilizumab weekly and every other week, respectively compared to prednisolone tapering in patients with GCA. The literature searches revealed five articles including one abstract, which was full-text reviewed. Data from the pivotal phase III study of tocilizumab in GCA (GiACTA) has been published in the primary publication of Stone JH et al. *N Engl J Med* 2017 [2] including supplement [3], which in addition to EMAs Public Assessment Report (EPAR) forms the primary data sources in section 5.1-5.3. Furthermore, three publications describe the baseline data from the GiACTA study, the design of the study and the optimal dose of tocilizumab based on the GiACTA results, respectively. [4] [5] [6] All three publications have been used as supportive references. The fifth publication describes an investigator initiated phase II trial of tocilizumab IV in patients diagnosed with GCA. Data from this study has only been included as supportive and no comparative analysis has been performed as the intervention (tocilizumab IV every fourth week) is out of scope cf. PICO's listed in the protocol. Supplementary information and data from the GiACTA study has been provided separately to be considered in the assessment of added clinical value of tocilizumab administered weekly vs. every other week. Thus, the assessment of the outcomes listed in the protocol should be based on data from the GiACTA trial solely. However, the overall assessment of the clinical added value of tocilizumab in GCA for both clinical questions should be assessed on the basis of all information provided.

The analysis of data indicates that tocilizumab weekly dosing performs well according to relevant outcomes and exceeds the defined lowest clinical relevant difference in the protocol, as described in sec. 5.

Based on the safety profile and efficacy advantages of tocilizumab every week and the tocilizumab every other week in both relapsing and new onset GCA patients, the weekly dosing of tocilizumab appears to add the greatest clinical value compared to every other week dosing of tocilizumab. Therefore, we recommend weekly dosing of tocilizumab for both newly diagnosed as well as relapsing GCA patients, according to approval by EMA.

4 Literature search

Databases and search strategy

A systematic literature search was performed electronically in MEDLINE/PubMed as well as in Cochrane Central. The search included the following terms as descriptive for this area (giant cell arteritis, giant cell arterit, giant cell arteriitis, giant cell aortitis, cranial arterit, cranial arteritis, cranial arteriit, cranial aortiti, granulomatous arteritis, granulomatous arterit, granulomatous arteriit, granulomatous aortitis, temporal arteritis, temporal arterit, temporal aortiti, temporal aortitis, large vessel vasculitis, large vessel vasculit, large vessel arterit, large vessel arteritis, large-vessel vasculit, large vessel vasculitis, large-vessel arterit, large vessel arteritis or gca).

The searches have included the generic name and trade names of the product. In the protocol of 22 December 2017 The Medical Council has provided a search strategy and stated that a systematic search for prednisolone is not relevant due to the fact that the GiACTA study directly compares tocilizumab and prednisolone. Therefore, Roche has only searched the intervention (tocilizumab, RoActemra and Actemra).

For full search strings see 7. Appendix 1

After removal of any doublets two employees independently screened all references at abstract and title level according to the defined in- and exclusion criteria via an electronic reference tool. In case of uncertainty of in- or exclusion at title and abstract level the references were full-text reviewed. In case of disagreements a third party (medical peer) was involved. Hereafter, a full-text review was performed by a Medical Manager. Five full text references were selected for review, including one abstract. No references have been excluded after full-text screening.

Full searches and selections are described in the PRISMA flow diagram, see 7. Appendix 1.

Search strategy PubMed/MEDLINE and Cochrane CENTRAL

| Studies to include | |
|---------------------|---|
| Study designs | <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomised controlled trials (RCTs) <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-RCTs • Single-arm trials • Observational studies • Phase I and IIa studies |
| Population | <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnosed with GCA by biopsy and/or diagnostic imaging <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studies with other populations than patients diagnosed with GCA by biopsy and/or diagnostic imaging • Takayasu arteritis • Polymyalgia Rheumatica with no biopsy or diagnostic imaging of GCA • Studies not reporting at least one of the critical or important outcomes |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> • Giant Cell Arteritis |
| Interventions | <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab/Actemra/RoActemra |
| Comparator | <ul style="list-style-type: none"> • Prednisone (No systematic search for prednisolone performed cf. protocol) |
| Outcome | <ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Remission after 52 weeks • Reduction of accumulated dose of prednisolone after 52 weeks • Serious Adverse Events (SAEs) • Quality of life (SF-36) |
| Data sources | |
| Databases | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE® via PubMed • CENTRAL via Cochrane |
| Other sources | <ul style="list-style-type: none"> • EPAR • SPC |
| Selection criteria | |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Exclusion by title and abstract 2. Exclusion by full text |
| Time Period covered | |
| | No time limits applied |
| Search Date | |
| | PubMed/MEDLINE: 16 January 2018 Cochrane Central: 16 January 2018 |

4.1 Relevant studies

Table 4.1 Relevant studies included in the assessment

| Reference (title, author, journal, year) | Trial name | NCT number | Dates of study (start and expected completion date) | Relevant for clinical question |
|--|----------------|-------------|---|---|
| <i>Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis, Stone JH et al., N Engl J Med, 2017 including Supplementary Appendix [2] [3]</i> | GiACTA | NCT01791153 | 22 July 2013 – 11 April 2016 | 1 and 2 Primary publication included in the assessment |
| <i>Design of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Trial, Unizony SH et al, Int J Rheumatol, 2013 [5]</i> | GiACTA | NCT01791153 | 22 July 2013 – 11 April 2016 | 1 and 2 This reference is used for description of the study in Main study characteristics as well as in sec. 5.1.1 Presentation of relevant studies |
| <i>Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial, Tuckwell K et al, Semin Arthritis Rheum, 2016 [4]</i> | GiACTA | NCT01791153 | 22 July 2013 – 11 April 2016 | 1 and 2 This reference is used for description of the study in Main study characteristics as well as in sec. 5.3 Supplementary information |
| <i>Weekly vs Every-other-week Dosing of Actemra Subcutaneous in Giant Cell Arteritis or Temporal Arteritis, Stone JH et al, Ann Rheum Dis - EULAR Abstract OP0131, Madrid 2017 [6]</i> | GiACTA | NCT01791153 | 22 July 2013 – 11 April 2016 | 1 and 2 This reference is used in sec. 5.3 Supplementary information |
| <i>EMA, "EPAR- Assessment report RoActemra Procedure No. EMEA/H/C/000955/II/0066," European Medicines Agency, 20 07 2017 [7]</i> | GiACTA | NCT01791153 | 22 July 2013 – 11 April 2016 | 1 and 2 Primary document included in the assessment |
| <i>Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [8]</i> | Phase II trial | NCT01450137 | 3 March 2012 – 9 Sep 2014 | This study is not directly included in the results for assessment but is only supportive for the assessment of the clinical questions, as intervention differs from the intervention described in the protocol. |
| *when multiple clinical questions are defined in the protocol | | | | |

4.2 Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table 4.2.1 Main study characteristics

| | |
|--|--|
| Trial name | GiACTA (WA28119) |
| NCT number | NCT01791153 |
| Objective | The primary objective for this study was to investigate whether tocilizumab resulted in higher rates of sustained glucocorticoid-free remission of giant cell arteritis than placebo through a period of 52 weeks. [2] |
| Publications – title, author, journal, year | <ol style="list-style-type: none"> 1. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis, Stone et al., N Engl J Med, 2017 incl. supplement [2] [3] 2. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial, Tuckwell et al., Semarthrit, 2016 [4] 3. Design of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Trial, Unizony et al., Int J Rheumatol, 2013 [5] 4. Optimal dose of tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: efficacy, safety and exposure-efficacy analysis from GiACTA - OP0131, Stone et al., Ann Rheum Dis - EULAR Abstract 2017 [6] |
| Study type and design | <p>Multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled phase 3 study of subcutaneous tocilizumab (TCZ). [2] [5]</p> <p>In this 1-year trial, 251 patients were randomly assigned through an interactive voice response system (IVRS) in a 2:1:1:1 ratio to one of four groups: (A) TCZ 162QW + 26 weeks of prednisone taper ($n = 100$); (B) TCZ 162Q2W + 26 weeks of prednisone taper ($n = 50$); (C) TCZ-placebo + 26 weeks of prednisone taper ($n = 50$); and (D) TCZ-placebo + 52 weeks of prednisone taper ($n = 51$). [2] [5]</p> <p>To ensure balance across groups, the randomization was stratified by baseline prednisone dose (<30mg/day or ≥ 30mg/day). [5]</p> <p>The trial consisted of a 52-week blinded period (Part 1) – (this part of the study is completed), followed by a 104-week open-label extension (Part 2) – (this part of the study is ongoing). [5]</p> <p>To prevent un-blinding that could occur because of normalization of the CRP concentration after interleukin-6–receptor blockade with tocilizumab, all the trial personnel were unaware of the patients’ CRP levels. A laboratory assessor monitored all other laboratory variables independently of the efficacy assessor and notified the efficacy assessor of any verified ESR of 30 mm or more per hour. The efficacy assessor evaluated clinical activity of giant-cell arteritis and managed the prednisone taper. Both the laboratory assessor and the efficacy assessor were unaware of the group assignments. [2]</p> <p>To prevent unmasking due to the different tapering protocols, both the patients and investigators was blinded to the dose of prednisone given after the daily dose was reduced to 20mg/day (week 7) through the end of Part 1 (week 52). [5]</p> |
| Follow-up time | 52 weeks |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | Reference www.clinicaltrials.gov [9] Ages Eligible for Study: 50 Years and older (Adult, Senior) |

Sexes Eligible for Study: All

Criteria

Inclusion Criteria:

- Diagnosis of GCA classified according to age ≥ 50 years; history of ESR ≥ 50 mm/hr or history of CRP ≥ 2.45 mg/dL; and at least one of the following: unequivocal cranial symptoms of GCA or symptoms of polymyalgia rheumatica [PMR]; and at least one of the following: temporal artery biopsy revealing features of GCA or evidence of large-vessel vasculitis by angiography or cross-sectional imaging
- New onset (diagnosis within 6 weeks of baseline) or refractory (diagnosis greater than [$>$] 6 weeks before baseline and previous treatment with ≥ 40 mg per day prednisone [or equivalent] for at least 2 consecutive weeks at any time) GCA
- Active disease (presence of clinical signs and symptoms [cranial or PMR] and ESR ≥ 30 mm/hour or CRP ≥ 1 mg/dL) within 6 weeks of baseline visit

Exclusion Criteria:

- Major surgery within 8 weeks prior to screening or planned within 12 months after randomization
- Transplanted organs (except corneas with transplant performed >3 months prior to screening)
- Major ischemic event, unrelated to GCA, within 12 weeks of screening
- Prior treatment with any of the following: investigational agent within 12 weeks (or 5 half-lives of the investigational drug, whichever is longer) of screening; cell-depleting therapies including investigational agent; intravenous (IV) gamma globulin or plasmapheresis within 6 months of baseline; alkylating agents or with total lymphoid irradiation; tocilizumab; hydroxychloroquine, cyclosporine A, azathioprine, or mycophenolate mofetil within 4 weeks of baseline; etanercept within 2 weeks of baseline; infliximab, certolizumab, golimumab, abatacept, or adalimumab within 8 weeks of baseline; anakinra within 1 week of baseline; tofacitinib; cyclophosphamide within 6 months of baseline; >100 mg of daily IV methylprednisolone within 6 weeks of baseline
- Participants requiring systemic glucocorticoids for conditions other than GCA, which, in the opinion of the investigator, would interfere with adherence to the fixed glucocorticoid taper regimen and/or to assessment of efficacy in response to the test article
- History of severe allergic reactions to monoclonal antibodies or to prednisone
- Evidence of serious uncontrolled concomitant disease (for example, cardiovascular, respiratory, renal, endocrine, psychiatric, corneal ulcers/injuries, or gastrointestinal [GI] disease)
- Current liver disease, as determined by the investigator
- History of diverticulitis, inflammatory bowel disease, or other symptomatic GI tract condition that might predispose to bowel perforation
- Known active or history of recurrent bacterial, viral fungal, mycobacterial, or other infection
- Primary or secondary immunodeficiency
- Evidence of malignancies diagnosed within previous 5 years (except basal and squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix uteri that have been excised and cured)
- Inadequate hematologic, renal or liver function
- Positive for hepatitis B or hepatitis C infection

Intervention

Reference [2]:
Tocilizumab, weekly subcutaneous at a dose of 162 mg, plus a 26-week prednisone taper - 100 patients

| | Tocilizumab, every other week subcutaneous at a dose of 162 mg, plus a 26-week prednisone taper - 49 patients (1 patient assigned to this group of 50 patients did not receive tocilizumab). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------------------|--|--|--|--|-------|---|-------|---|---|-------|-------|---|---|-------|-------|-------|-------|---|---|-------|---------|---------|----------|---------|---------|-------|-------|---|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|--------------------------------|--|--|--|--|-----------------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------------------------|--|--|--|--|------------|---------|---------|---------|---------|------------|---------|---------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|--|---------|---------|---------|---------|---|---------|---------|---------|---------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------|--|--|--|--|---|---------|---------|---------|---------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Comparator | Reference [2]: Placebo, weekly subcutaneous, plus a 26-week prednisone taper - 50 patients Placebo, weekly subcutaneous, plus a 52-week prednisone taper - 51 patients | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline characteristics | Reference [2]: <table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Characteristic</i></th> <th><i>Tocilizumab weekly (N=100)</i></th> <th><i>Tocilizumab q2w (N=50)</i></th> <th><i>Placebo + 26-Wk Taper (N=50)</i></th> <th><i>Placebo +52-Wk Taper (N=51)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age – year</td> <td>69.5±8.5</td> <td>69.4±8.2</td> <td>69.3±8.1</td> <td>67.8±7.7</td> </tr> <tr> <td>Female sex – no. (%)</td> <td>78 (78)</td> <td>35 (70)</td> <td>38 (76)</td> <td>37 (73)</td> </tr> <tr> <td>Race – no. (%)[†]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (4)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>97 (97)</td> <td>47 (94)</td> <td>50 (100)</td> <td>49 (96)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Weight – kg</td> <td>69.8±13.8</td> <td>70.8±16.1</td> <td>70.1±15.8</td> <td>73.1±15.3</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index[‡]</td> <td>26.0±4.4</td> <td>26.0±6.2</td> <td>25.7±4.5</td> <td>25.8±4.1</td> </tr> <tr> <td>Giant-cell arteritis – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Newly diagnosed</td> <td>47 (47)</td> <td>26 (52)</td> <td>23 (46)</td> <td>23 (45)</td> </tr> <tr> <td>Relapsing</td> <td>53 (53)</td> <td>24 (48)</td> <td>27 (54)</td> <td>28 (55)</td> </tr> <tr> <td>Prednisone dose – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤30 mg/day</td> <td>52 (52)</td> <td>25 (50)</td> <td>27 (54)</td> <td>26 (51)</td> </tr> <tr> <td>>30 mg/day</td> <td>48 (48)</td> <td>25 (50)</td> <td>23 (46)</td> <td>25 (49)</td> </tr> <tr> <td>Disease duration – days</td> <td>307±564</td> <td>258±501</td> <td>365±570</td> <td>255±436</td> </tr> <tr> <td>Cranial signs or symptoms – no. (%)[§]</td> <td>78 (78)</td> <td>41 (82)</td> <td>40 (80)</td> <td>40 (78)</td> </tr> <tr> <td>Symptoms of polymyalgia rheumatica – no. (%)[¶]</td> <td>59 (59)</td> <td>32 (64)</td> <td>30 (60)</td> <td>35 (69)</td> </tr> <tr> <td>Erythrocyte sedimentation rate – mm/hr</td> <td>24.6±18.7</td> <td>20.8±18.1</td> <td>28.8±25.4</td> <td>24.2±18.2</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>By means of positive temporal-artery biopsy</td> <td>57 (57)</td> <td>34 (68)</td> <td>36 (72)</td> <td>29 (57)</td> </tr> <tr> <td>By means of positive imaging</td> <td>50 (50)</td> <td>23 (46)</td> <td>19 (38)</td> <td>23 (45)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Plus–minus values are means ±SD. There were no significant differences among the four trial groups. [†] Race was reported by the patients and confirmed by the investigators during screening. [‡] The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. [§] Cranial signs and symptoms were new-onset localized headache, scalp tenderness, temporal-artery tenderness, decreased pulsation, or jaw or mouth claudication. [¶] Symptoms of polymyalgia rheumatica were morning stiffness or pain in the shoulder or hip girdles. The diagnosis could have been based on either or both types of assessment.</p> | <i>Characteristic</i> | <i>Tocilizumab weekly (N=100)</i> | <i>Tocilizumab q2w (N=50)</i> | <i>Placebo + 26-Wk Taper (N=50)</i> | <i>Placebo +52-Wk Taper (N=51)</i> | Age – year | 69.5±8.5 | 69.4±8.2 | 69.3±8.1 | 67.8±7.7 | Female sex – no. (%) | 78 (78) | 35 (70) | 38 (76) | 37 (73) | Race – no. (%) [†] | | | | | Asian | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | Black | 1 (1) | 0 | 0 | 2 (4) | Other | 1 (1) | 1 (2) | 0 | 0 | White | 97 (97) | 47 (94) | 50 (100) | 49 (96) | Unknown | 1 (1) | 1 (2) | 0 | 0 | Weight – kg | 69.8±13.8 | 70.8±16.1 | 70.1±15.8 | 73.1±15.3 | Body-mass index [‡] | 26.0±4.4 | 26.0±6.2 | 25.7±4.5 | 25.8±4.1 | Giant-cell arteritis – no. (%) | | | | | Newly diagnosed | 47 (47) | 26 (52) | 23 (46) | 23 (45) | Relapsing | 53 (53) | 24 (48) | 27 (54) | 28 (55) | Prednisone dose – no. (%) | | | | | ≤30 mg/day | 52 (52) | 25 (50) | 27 (54) | 26 (51) | >30 mg/day | 48 (48) | 25 (50) | 23 (46) | 25 (49) | Disease duration – days | 307±564 | 258±501 | 365±570 | 255±436 | Cranial signs or symptoms – no. (%) [§] | 78 (78) | 41 (82) | 40 (80) | 40 (78) | Symptoms of polymyalgia rheumatica – no. (%) [¶] | 59 (59) | 32 (64) | 30 (60) | 35 (69) | Erythrocyte sedimentation rate – mm/hr | 24.6±18.7 | 20.8±18.1 | 28.8±25.4 | 24.2±18.2 | Diagnosis – no. (%) | | | | | By means of positive temporal-artery biopsy | 57 (57) | 34 (68) | 36 (72) | 29 (57) | By means of positive imaging | 50 (50) | 23 (46) | 19 (38) | 23 (45) |
| <i>Characteristic</i> | <i>Tocilizumab weekly (N=100)</i> | <i>Tocilizumab q2w (N=50)</i> | <i>Placebo + 26-Wk Taper (N=50)</i> | <i>Placebo +52-Wk Taper (N=51)</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age – year | 69.5±8.5 | 69.4±8.2 | 69.3±8.1 | 67.8±7.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Female sex – no. (%) | 78 (78) | 35 (70) | 38 (76) | 37 (73) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Race – no. (%) [†] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asian | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Black | 1 (1) | 0 | 0 | 2 (4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Other | 1 (1) | 1 (2) | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| White | 97 (97) | 47 (94) | 50 (100) | 49 (96) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 1 (1) | 1 (2) | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight – kg | 69.8±13.8 | 70.8±16.1 | 70.1±15.8 | 73.1±15.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body-mass index [‡] | 26.0±4.4 | 26.0±6.2 | 25.7±4.5 | 25.8±4.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Giant-cell arteritis – no. (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Newly diagnosed | 47 (47) | 26 (52) | 23 (46) | 23 (45) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relapsing | 53 (53) | 24 (48) | 27 (54) | 28 (55) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prednisone dose – no. (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤30 mg/day | 52 (52) | 25 (50) | 27 (54) | 26 (51) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| >30 mg/day | 48 (48) | 25 (50) | 23 (46) | 25 (49) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Disease duration – days | 307±564 | 258±501 | 365±570 | 255±436 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cranial signs or symptoms – no. (%) [§] | 78 (78) | 41 (82) | 40 (80) | 40 (78) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Symptoms of polymyalgia rheumatica – no. (%) [¶] | 59 (59) | 32 (64) | 30 (60) | 35 (69) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erythrocyte sedimentation rate – mm/hr | 24.6±18.7 | 20.8±18.1 | 28.8±25.4 | 24.2±18.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diagnosis – no. (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| By means of positive temporal-artery biopsy | 57 (57) | 34 (68) | 36 (72) | 29 (57) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| By means of positive imaging | 50 (50) | 23 (46) | 19 (38) | 23 (45) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primary and secondary endpoints | References [2] [5] The primary efficacy analysis compared the percentages of patients with sustained prednisone-free remission at week 52 between each tocilizumab group and the placebo group that underwent the 26-week taper. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

The key secondary analysis compared the percentages of patients with sustained remission at week 52 between each tocilizumab group and the placebo group that underwent the 52-week taper.

Other secondary efficacy analyses included:

The cumulative prednisone dose over the 52-week trial period.

The incidence of the first flare after remission in a time-to-event analysis

Quality-of-life changes from baseline to week 52 (according to the physical and mental component summary scores of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey [SF-36]; on each of these assessments, scores range from 0 to 100, with higher scores representing better function) and a patient’s global assessment of disease activity on the basis of a visual-analogue scale (VAS; scores range from 0 to 100 mm, with higher scores indicating greater disease activity).

Safety was assessed as the incidence, nature, and severity of adverse events and laboratory abnormalities in the safety population, which included patients who had received at least one dose of tocilizumab or placebo. Adverse events of giant-cell arteritis that were considered not to be serious by the investigators were reported as efficacy outcomes, not as adverse events.

Sensitivity Analysis: To minimize bias from the effect of tocilizumab on the CRP concentration, a sensitivity analysis that excluded the requirement for a normalized CRP concentration from the definition of sustained remission was performed on the primary outcome and the key secondary outcome.

Definitions Reference [3] [5]:

| Term | Definition |
|---|---|
| Revised GCA diagnosis criteria [5] | (1) Age ≥50 years (2) History of ESR ≥50 mm/hour (3) And at least one of the following: (a) Unequivocal cranial symptoms of GCA (b) Unequivocal symptoms of polymyalgia rheumatica (PMR) (4) And at least one of the following: (a) Temporal artery biopsy revealing features of GCA (b) Evidence of large-vessel vasculitis by angiography or cross-sectional imaging study such as magnetic resonance angiography (MRA), computed tomography angiography (CTA), or positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) |
| Cranial GCA [3] | New-onset localized headache, scalp tenderness, temporal artery tenderness or decreased pulsation, ischemia-related vision loss, or otherwise unexplained mouth or jaw pain upon mastication |
| Symptoms of PMR [3] | Shoulder and/or hip girdle pain associated with inflammatory morning stiffness |
| New onset GCA [3] | Diagnosis ^a of GCA ≤6 weeks of baseline visit |
| Relapsing/refractory GCA [3] | Diagnosis ^a of GCA >6 weeks before baseline visit and previous treatment with ≥ 40 mg/day prednisone (or equivalent) for ≥2 consecutive weeks at any time |
| Remission [3] | The absence of flare and normalization of the CRP (<1 mg/dL) • A single CRP elevation (≥1 mg/dL) was not considered absence of remission unless CRP remained elevated (≥1 mg/dL) at the next study visit • CRP was not evaluated until the trial was unblinded |
| Flare [3] | Determined by the investigator and defined as the recurrence of signs or symptoms of GCA and/or ESR ≥30 mm/hour attributable to GCA. |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>Sustained remission (SR) [3] Sustained remission: defined as absence of flare following induction of remission within 12 weeks of baseline up to week 52</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients must have followed and adhered to the protocol-defined prednisone-tapering regimen <p>^a The 6-week time window must be calculated from the date of suspected GCA diagnosis. Suspected diagnosis is defined as the date when corticosteroid therapy was initiated to treat suspected GCA.</p> |
| <p>Method of analysis</p> | <p>Reference [2]: Patients enrolled: 251 Intention to treat population: 250 (1 pt. assigned to TCZ Q2W did not receive the trial drug). Safety population: 250</p> <p>Efficacy was assessed in the intention-to-treat population. The primary and key secondary efficacy outcomes were tested at a 1% overall significance level (alpha level of 0.01) against two-sided alternatives. The comparison of the tocilizumab groups with the placebo group that underwent the 26-week taper for the primary outcome was performed with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test, with adjustment for the baseline prednisone dose (≤ 30 mg per day vs. >30 mg per day).</p> <p>The tocilizumab groups were also compared for noninferiority with the placebo group that underwent the 52-week taper on the basis of a noninferiority margin of –22.5 percentage points. A two-sided 99.5% confidence interval for the difference between the trial groups was used for this comparison, as calculated on the basis of the normal approximation and adjusted for the baseline prednisone dose. A test for superiority was planned if the noninferiority criteria were met. P values were then calculated for the comparisons of superiority.</p> <p>The time until the first flare was summarized by means of Kaplan–Meier curves. Trial groups were compared with the use of Cox proportional-hazards models, with adjustment for the baseline prednisone dose. Data censoring was used for patients who withdrew from the trial.</p> <p>Between-group differences in the expected cumulative prednisone dose were analyzed with the use of the nonparametric van Elteren test, stratified according to the baseline prednisone dose.</p> <p>Quality-of-life end points were analyzed with the use of repeated-measures analysis, with adjustment for baseline stratification factors, in which data obtained after the use of escape therapy were considered to be missing. No imputation was used for missing prednisone doses, missing mental or physical component summary scores, or missing data on the patient’s global assessment of disease activity.</p> |
| <p>Subgroup analyses</p> | <p>Sub-group analysis, References [2] [3] [4]: Relapsing disease at baseline: 132 (intention-to-treat population: 131) Newly-diagnosed: 119</p> <p>Pre-specified subgroup analyses of Time-to-first-flare after clinical remission was performed in newly diagnosed patients and in patients with relapsing disease at baseline, respectively. The time until first flare was summarized by means of Kaplan–Meier curves.</p> |

Table 4.2.2 Main study characteristics – phase II trial, reference [8]

| | |
|--|---|
| Trial name | ML25676 |
| NCT number | NCT01450137 |
| Objective | To study the efficacy and safety of tocilizumab in the first randomised clinical trial in patients with newly diagnosed or recurrent giant cell arteritis |
| Publications – title, author, journal, year | Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Villiger PM, The Lancet, 2016 |
| Study type and design | Randomised, double-blind, placebo-controlled trial Patients were randomly assigned (2:1) to receive oral glucocorticoids and either tocilizumab at 8 mg/kg or placebo both IV. Allocation to treatment groups was done using a central computerized randomisation procedure with a permuted block design and a block size of three, and concealed using central randomisation generated by the clinical trials unit. Patients, investigators, and study personnel were masked to treatment assignments during the study; subsequently opened sealed, opaque, sequentially numbered envelopes containing the allocation information were used. |
| Follow-up time | 52 weeks |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | www.clinicaltrials.gov Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Patients with newly onset or relapsed GCA • > 50 years of age • satisfying ACR criteria • elevated sedimentation rate above 40 mm • CRP > 20 mg/L • Patients with histologically proven GCA or with large vessel vasculitis assessed by MRI Exclusion Criteria (relevant criteria listed, see clinicaltrials.gov for full list) <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatic diseases (except for CPPD/chondrocalcinosis) other than GCA/Takayasu disease or polymyalgia rheumatica (i.e., RA, autoimmune connectivitides, other systemic vasculitides, a.o.) • Evidence of significant and/or uncontrolled concomitant disease • Diagnosis of GCA > 4 weeks before screening visit and beginning of GC treatment > 4 weeks before screening (only valid for new onset GCA), or when a patient received treatment with tocilizumab or with other biological agents (such as TNFα-blockers) within 3 months before screening |
| Intervention | Tocilizumab + Glucocorticoids (GCs) (Tocilizumab 8mg/kg every 4 weeks until week 52) Prednisolone was started at 1 mg/kg per day and tapered weekly by 0.1 mg/kg per day until week 8, then weekly by 0.05 mg/kg, reaching 0.1 mg/kg by week 12. Thereafter, the dose was reduced every month by 1 mg per day to 0 mg. |
| Comparator | Placebo + Glucocorticoids (GCs) (Placebo every 4 weeks until week 52) Prednisolone was started at 1 mg/kg per day and tapered weekly by 0.1 mg/kg per day until week 8, then weekly by 0.05 mg/kg, reaching 0.1 mg/kg by week 12. Thereafter, the dose was reduced every month by 1 mg per day to 0 mg. |
| | |

| Baseline characteristics | Characteristic | Tocilizumab plus prednisolone (N=20) | Placebo plus prednisolone (N=10) |
|--|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Women | 13 (65) | 8 (80) |
| | Age (years) | 71.3 (8.9) | 68.8 (16.9) |
| | BMI (kg/m²) | 23.6 (3.0) | 27.9 (3.7) |
| | New-onset giant cell arteritis | 16 (80) | 7 (70) |
| | Biopsy of the temporal artery | | |
| | Normal | 5 (25%) | 0 |
| | Abnormal | 13 (65%) | 8 (80%) |
| | Not done | 2 (10%) | 2 (20%) |
| | Thoracoabdominal MR angiography | | |
| | Normal | 9 (45%) | 2 (20%) |
| | Abnormal | 11 (55%) | 6 (60%) |
| | Not done | 0 | 2 (20%) |
| | Symptoms and signs of giant cell arteritis | | |
| | Fever | 1 (5%) | 1 (10%) |
| | Weight loss | 6 (30%) | 3 (30%) |
| | Night sweats | 3 (15%) | 2 (20%) |
| | Headache | 13 (65%) | 5 (50%) |
| | Scalp tenderness | 9 (45%) | 1 (10%) |
| | Claudication of tongue | 2 (10%) | 0 |
| | Masseter muscle claudication | 11 (55%) | 4 (40%) |
| | Claudication of upper limbs | 4 (20%) | 2 (20%) |
| | Claudication of lower limbs | 0 | 2 (20%) |
| | Visual impairment | 5 (25%) | 2 (20%) |
| | Blood pressure (mmHg) | | |
| | Systolic right arm | 130.6 (18.0) | 137.7 (16.4) |
| | Diastolic right arm | 74.3 (11.8) | 77.7 (15.2) |
| | Systolic left arm | 131.3 (16.3) | 136.9 (13.0) |
| | Diastolic left arm | 75.1 (11.5) | 82.8 (8.5) |
| | Erythrocyte sedimentation rate (mm/h) | | |
| | At screening | 69.0 (45.5–80.0) | 40.0 (27.3–68.8) |
| | At remission | 5.0 (4.3–7.8) | 6.5 (3.5–12.5) |
| | C-reactive protein (mg/L) | | |
| | At screening | 25.5 (16.8–50.3) | 39.0 (23.5–64.3) |
| | At remission | 0.0 | 0.0 |
| | Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). | | |
| | The table is created by Roche based on reference [8] | | |
| Primary and secondary endpoints | <p>Primary Outcome Measures:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion of patients that have achieved complete remission of disease [Time Frame: 12 weeks] <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion of relapse free patients [Time Frame: 12 months] 2. Cumulative dose of GCs in mg [Time Frame: 12 months] 3. Time to first relapse after induction of remission [Time Frame: 12 months] <p>Complete remission: No clinical signs or symptoms of GCA and normal ERS rate and CRP at a prednisolone dose of 0.1 mg/kg per day.</p> | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>Relapse: Re-increase of erythrocyte sedimentation rate from less than 20 mm in the first hour to 40 mm or greater, and of CRP from normal to 10 mg/L or greater, as well as at least one of the following symptoms of GCA: new or recurrent headache or pain or tenderness of the scalp or the temporal artery; new or recurrent claudication of the tongue or masseter muscle claudication; new, recurrent, or worsening temporal artery signs and symptoms; transient cerebral ischaemia; MR angiographic abnormalities; classic PMR-like symptoms; or sustained daily recurrent fever with a temperature over 38°C for more than 1 week. Relapse was defined as major if cranial symptoms were present, whereas in all other situations relapse was regarded as minor.</p> |
| <p>Method of analysis</p> | <p>All randomly assigned patients were included in the intention-to-treat analysis and analysed according to the intervention they were assigned to at randomisation. All randomly assigned patients received study drug and correspond to the definition of the safety analysis. The intention-to-treat analysis was done for all efficacy and safety parameters.</p> <p>The primary outcome and binary secondary outcomes were calculated as crude risk difference with corresponding 95% confidence intervals. p values were derived by Fisher’s exact test. Patients who discontinued the study before or at week 10 (primary outcome) and 44 (complete remission after 52 weeks), respectively, were deemed not to be in remission. Kaplan-Meier survival curves were plotted for time-to-event endpoints and discontinuations were accounted for by censoring. Restricted mean survival times were calculated at a truncation time of 52 weeks as the area under the Kaplan-Meier curves. Continuous secondary endpoints were calculated as median and corresponding interquartile range, and p values were derived by the Wilcoxon rank-sum test. Missing data were accounted for by carrying the last post-baseline finding forward. To account for potential confounders, logistic regression models were fitted for the primary outcome, either crude, or adjusted for sex, age, baseline erythrocyte sedimentation rate and baseline C-reactive protein. Odds ratios are reported with 95% confidence intervals and corresponding p values.</p> |
| <p>Subgroup analyses</p> | <p>Not applicable</p> |

5 Clinical questions

5.1 What is the added clinical value of tocilizumab administered once weekly in patients with giant cell arteritis, compared with prednisolone tapering?

Population

Patients diagnosed with GCA by biopsy and/or diagnostic imaging

Intervention

Tocilizumab, subcutaneous injection 162 mg/week, and 26-week prednisolone taper

Comparator

52-week prednisolone taper

Outcome

Critical and important outcomes see table 5.1

Table 5.1 Summary of all selected outcomes, the importance of these and the category.

Minimal clinical relevant difference is also stated for critical and important outcomes. Clinical added value of tocilizumab is based on a 52-week time scale.

| Outcome* | Importance | Category | Measure | Minimal clinical relevant difference (absolut values) |
|--|----------------|-------------------------------------|------------------------|---|
| Mortality | Critical | Mortality | - | - |
| Remission after 52 weeks | Critical | Serious symptoms and adverse events | Proportion of patients | Difference of 20 percent point |
| Reduction of accumulated dose of prednisolone after 52 weeks | Important | Serious symptoms and adverse events | Dose reduction in mg | Reduction of 25 % compared to the control group |
| Serious Adverse Events (SAEs) | Important | Serious symptoms and adverse events | Proportion of patients | Difference of 5 percent point |
| Quality of life (SF-36) | Important | Health related quality of life | | 0.5 SD |
| Serious Infections | Less important | Serious symptoms and adverse events | | |
| Withdrawals due to an Adverse Event | Less important | Serious symptoms and adverse events | | |
| Time to first flare | Less important | Serious symptoms and adverse events | | |

5.1.1 Presentation of relevant studies

RoActemra has been studied in one investigator initiated phase II study and one phase III study in patients with GCA; these studies form the basis of the regulatory submission to EMA. However, the intervention in the phase II study is tocilizumab 8 mg/kg IV every 4 weeks and prednisolone taper exceeding 26 weeks. Thus, the study does not meet the protocol defined intervention. Therefore, data from the phase II study will only be discussed narratively and no comparative analysis is performed. [2] [8]

Phase II

A Swiss investigator initiated single centre, phase II, randomised, placebo-controlled study assessed the efficacy of RoActemra for induction and maintenance of remission in 30 patients with newly diagnosed or recurrent GCA proven by positive temporal artery biopsy or assessed as large vessel vasculitis by MR angiography. Patients were randomly assigned (2:1) to receive either RoActemra IV (8 mg/kg) or placebo intravenously. 13 infusions were given in 4 week intervals until week 52. Both groups received oral prednisolone, starting at 1 mg/kg/day and tapered down to 0.1 mg/kg by week 12 and hereafter to 0 mg according to a standard reduction scheme defined in the study protocol. The primary endpoint was proportion of patients who achieved complete remission of disease at week 12 with a prednisone dose of 0.1 mg/kg/day. Secondary endpoints were relapse-free survival at week 52, time to first relapse after induction of remission, and cumulative dose of prednisolone. [8]

Phase III – GiACTA, applies to both clinical question 1) and 2)

The GiACTA study is a randomized, multi-center, double-blind placebo-controlled Phase III superiority study conducted to assess the efficacy and safety of RoActemra in patients with GCA. [2] [7]

251 patients with new-onset or relapsing GCA (1:1) were enrolled and assigned to one of four treatment arms. [2] [5] However, 1 patient did not receive treatment. Patients with cranial symptoms of GCA and/or symptoms of polymyalgia rheumatic (PMR) were enrolled, if they had either a temporal artery biopsy revealing features of GCA or evidence of large-vessel vasculitis determined by imaging. The study consisted of a 52-week blinded period (Part 1), followed by a currently ongoing 104-week open-label extension (Part 2). [2]

Two subcutaneous doses of RoActemra (162 mg every week (QW) and 162 mg every other week (Q2W)) were compared to two different placebo control groups randomised 2:1:1:1. [2] [7] All patients received background glucocorticoid (prednisone) therapy. Each of the RoActemra-treated groups and one of the placebo-treated groups followed a pre-specified prednisone-taper regimen over 26 weeks, while the second placebo-treated group followed a pre-specified prednisone-taper regimen over 52 weeks, designed to be more in keeping with standard practice. [5]

Primary and secondary endpoints

Few clinical studies have been conducted in GCA. Hence there is no established, validated regulatory endpoint in this disease. [5] The following endpoints assessed to be clinically meaningful in the treatment of GCA, has been explored in the GiACTA study. Definitions of outcomes can be found in sec. 4.2.1. [3] [5]

The primary efficacy endpoint: Proportion of patients achieving sustained remission at week 52 on RoActemra plus 26 weeks prednisone taper compared with placebo plus 26 weeks prednisone taper. [2]

The key secondary efficacy endpoint: Proportion of patients achieving sustained remission at week 52, comparing RoActemra plus 26 weeks prednisone taper with placebo plus 52 weeks prednisone taper. [2]

Other secondary endpoints and exploratory objectives of the trial: Evaluation of safety; the impact of RoActemra on cumulative prednisone exposure; the incidence of the first flare after remission in a time-to-event analysis; patient-reported outcomes and comparison of RoActemra arms against the 52-week prednisone taper. [2] Data on long-term remission maintenance beyond 52 weeks has not been published yet.

5.1.2 Results of GiACTA phase III trial

Data Sources

The results in Table 5.1.2 and 5.2.1 are entered directly from the EMA Published European Public Assessment Report (EPAR) [7] or from the publication of GiACTA (Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement) [2] [3], where data are not listed in the EPAR. There was no difference between data in the publication and in the EPAR. However, not all data are listed in the publication and due to the N Engl J Med requirements to reporting digits data presented in the EPAR are more accurate than the publication. [10]

Statistical calculation is either based on the online tool MedCalc www.medcalc.org (MedCalc) [11] [12] or the attached excel sheet, Appendix 2 “Absolut forskels-beregner” by Andreas Habicht, Medicinsk statistik, Munksgaard 2017 and Martin J Gardner et al., Statistics with Confidence, BMJ 1989.

Statistical methods in general

The primary and key secondary endpoints in the GiACTA study were tested at a 1% overall significance level ($\alpha = 0.01$) against two-sided alternatives. The statistical analysis plan specified two independent hierarchies for the TCZ dose families for which the overall alpha level was equally divided (i.e., $\alpha = 0.5\%$ per family) in order to correct the type I error rate for multiple comparisons. Both hierarchies tested the treatment comparisons in a fixed sequential order as specified in the SAP to further control for multiplicity. [7]

Hierarchy 1 tested the primary endpoint for superiority of TCZ QW + 26-week prednisone taper versus placebo + 26-week prednisone taper, followed by the key secondary endpoint for non-inferiority of TCZ QW + 26-week prednisone taper versus placebo + 52-week prednisone taper. [7]

Hierarchy 2 tested the primary endpoint for superiority of TCZ Q2W + 26-week prednisone taper versus placebo + 26-week prednisone taper, followed by the key secondary endpoint for non-inferiority of TCZ Q2W + 26-week prednisone taper versus placebo + 52-week prednisone taper. [7]

All other secondary and exploratory endpoints were not controlled for multiplicity. [7]

However, the key secondary endpoint was also tested for superiority after non-inferiority was met using a Cochran Mantel-Haenszel test based on the normal approximation adjusted for the baseline stratification factor of prednisone starting dose (≤ 30 mg/day, > 30 mg/day). [7]

P values

The difference of p-values between the EPAR [7] and the published data (Stone JH et al. 2017 incl. Supplement) [2] [3] are due to the N Engl J Med requirements to reporting digits, thus p-values are only reported to 3 d.p, and rounded to comply. [10] Those presented in the EPAR are more accurate than the publication simply because they report to more decimal places.

Description of relevant endpoints

Critical outcomes

Mortality: No deaths observed during the study period (week 0 – 52), thus no data provided. [7]

Remission after 52 weeks (%):

Sustained remission: Defined as absence of flare following induction of remission within 12 weeks of baseline up to week 52 (patients must have followed and adhered to the protocol-defined prednisone-tapering regimen). [2] [3]

Remission: The absence of flare and normalization of the CRP (<1 mg/dL). A single CRP elevation (≥ 1 mg/dL) was not considered absence of remission unless CRP remained elevated (≥ 1 mg/dL) at the next study visit. CRP was not evaluated until the trial was unblinded. [2] [3]

Remission was assessed in the intention-to-treat population and tested at a 1% overall significance level (alpha level of 0.01) against two-sided alternatives. [7]

The tocilizumab group was compared for non-inferiority with the placebo group that underwent the 52-week taper on the basis of a non-inferiority margin of –22.5 percentage points. A two-sided 99.5% confidence interval for the difference between the trial groups was used for this comparison, as calculated on the basis of the normal approximation and adjusted for the baseline prednisone dose. A test for superiority was planned if the non-inferiority criteria were met. P values were then calculated for the comparisons of superiority. [7]

Important outcomes

Reduction of accumulated dose of prednisolone after 52 weeks: Cumulative prednisone dose over the 52-week trial period was assessed in the intention-to-treat population. [7]

The values for the actual cumulative dose to week 52 were based on actual records of prednisone taken including all taper prednisone (both open-label and blinded taper), escape therapy and commercial prednisone, was analysed using a van Elteren test stratified by starting prednisone dose. [2] [7]

P values were calculated by a van Elteren test that was stratified according to the baseline prednisone dose (≤ 30 mg per day vs. >30 mg per day). For any records of missed tablets from the protocol-defined taper of prednisone, the missed tablets were assumed to be the minimum-dose tablets available from that pack. Patients who received an increased dose of prednisone because they entered escape therapy were included in their originally assigned treatment group. No imputation of missing data was implemented. [2]

SAEs (%):

SAEs were assessed as the incidence of serious adverse events in the safety population, which included patients who had received at least one dose of tocilizumab or placebo. [7]

Quality-of-life:

Quality-of-life is assessed by SF-36 mean change from base line (least squares mean) at week 52, according to the physical (PCS) and mental component summary scores (MCS) of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey [SF-36]; on each of these assessments, scores range from 0 to 100, with higher scores representing better function. [2]

Change from baseline in SF-36 were analysed using a maximum likelihood-based repeated measures model with categorical effects for treatment, baseline prednisone dose (≤ 30 mg/day, > 30 mg/day), visit, treatment-by-visit interaction, and baseline prednisone dose-by-visit interaction, as well as the continuous covariates of baseline score and baseline score-by-visit interaction. An unstructured variance structure was used to model the within-patient errors. The Kenward-Roger approximation was used to estimate denominator degrees of freedom. A contrast between treatments at the Week 52 time point was the comparison of interest. [7]

Quality-of-life was assessed in the intention-to-treat population. [7] Patients in the model are represented by n. No imputation of missing data was implemented. [3]

Less important outcomes

Serious infections (%)

Serious infections were assessed as the incidence of serious infections in the safety population, which included patients who had received at least one dose of tocilizumab or placebo. Safety was assessed over the 52-Week Trial Period. [2]

Withdrawals due to an AE(%)

Withdrawals due to an AE were assessed as the incidence of withdrawals due to an adverse event over the 52-Week Trial Period. [2]

Values are reported for the entire trial population; that is, values were included for 50 patients in the group that received tocilizumab every other week (i.e., including the patient who did not receive tocilizumab). [2]

Time to first flare patient with an event (%)

The time until the first flare was summarized by means of Kaplan–Meier curves. Trial groups were compared with the use of Cox proportional-hazards models, with adjustment for the baseline prednisone dose. Data censoring was used for patients who withdrew from the trial. Patients who never had remission were considered to have had a flare at week 0 (data were censored [tick marks] at that time point). Patients who withdrew from the trial before week 52 had their data censored at the time of withdrawal. [7] The values at week 52 represent patients without flare whose week 52 visit was on day 364 of the trial only for the purpose of plotting time points; the analysis captured all the trial days associated with a week 52 visit, and appropriate censoring was applied. [2]

Absolute values for the two tocilizumab groups could not be evaluated because the median was not reached. [2]

Results of study 1 (GiACTA), referring to clinical question 1. *Added clinical value of tocilizumab administered once weekly in patients with giant cell arteritis versus 52-week prednisolone tapering*, are presented in table 5.1.2 below.

Table 5.1.2 Results of study 1 (GiACTA) Results referring to clinical question 1. Added clinical value of tocilizumab administered once weekly in patients with giant cell arteritis versus 52-week prednisolone tapering

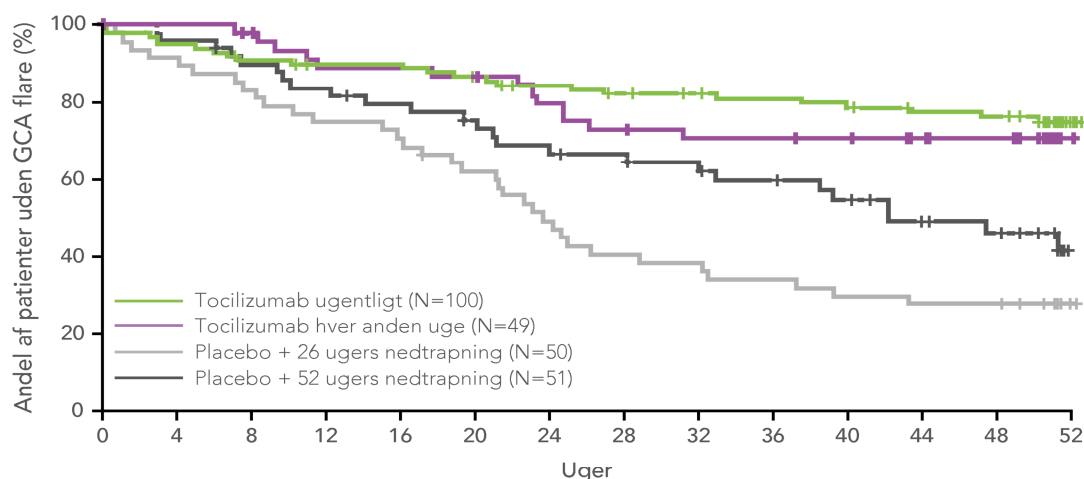
| Trial name: GiACTA <i>References:</i> Results from EPAR [7] and The publication Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement [2] [3] | | | | | | | | | | |
|---|-----------|-----|---------------------|---|-------------------------|---------|---|-----------|---------|--|
| NCT number: NCT01791153 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (95%CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation [†] |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| Remission after 52 weeks (%) | TCZ QW | 100 | 56.0 (46.3,65.7) | 38.4 pct. point | 17.9,58.8 (99.5% CI) | <0.0001 | RR: 3.17 | 1.71,5.89 | 0.0002 | Results stated in EPAR p.46 Table 10 Confidence intervals are calculated. Absolute diff: Stated in EPAR p.46, P-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel method with adjustment for baseline prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day). RR Calculated (MedCalc) |
| | PBO+52 W | 51 | 17.6 (7.2,28.1) | | | | | | | |
| Accumulated dose of prednisolone after 52 weeks, median (mg) | TCZ QW | 100 | 1862 (1582,1942) | -1956 | | <0.0001 | Relative reduction*: 51.2 | | | Results stated in EPAR p. 47 Table 10 Absolute diff: Calculated by AF, The P-value of difference in median accumulated dose is stated in the EPAR p.47 Table 10, calculated using Van Elteren's test stratified by starting prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day). *Relative Reduction (%) of accumulated dose of prednisone after 52 weeks is calculated |
| | PBO+52 W | 51 | 3818 (2818,4426) | | | | | | | |
| SAEs (%) | TCZ QW | 100 | 15.0 | 10.5 pct. point | -2.4,25.0 | 0.1176 | RR: 0.59 | 0.30,1.14 | 0.1163 | Results stated in EPAR p. 63 Table 18 Absolute difference: Calculated (MedCalc). RR calculated (MedCalc) |
| | PBO+52 W | 51 | 25.5 | | | | | | | |

| Trial name: GiACTA References: Results from EPAR [7] and The publication Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement [2] [3] | | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----|----------------------|---|------------------------|---------|---|-----------------------|---|---|
| NCT number: NCT01791153 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (95%CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation [♦] |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/ Risk ratio | 95% CI | P value | |
| SF-36 (PCS) mean change from base line at week 52 (least squares mean) | TCZ QW | 100 | 4.10 n=85 | 5.59 | 0.86,10.32 (99% CI) | 0.002 | NA | | Results stated in EPAR p. 50 [7] and Stone JH et al. N Engl J Med, 2017, Supplement Section S5 p9. [3] Repeated-measures model including treatment, starting prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day), visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction. n represents patients in the model. No imputation of missing data was implemented. | |
| | PBO+52 W | 51 | -1.49 n=41 | | | | | | | |
| SF-36 (MCS) mean change from base line at week 52 (least squares mean) | TCZ QW | 100 | 7.28 n=85 | 4.44 | -0.69,9.56 (99% CI) | 0.025 | NA | | | |
| | PBO+52 W | 51 | 2.84 n=41 | | | | | | | |
| Serious Infections (%) | TCZ QW | 100 | 7.0 | 4.8 pct. point | -4.4,17.0 | 0.3219 | RR:0.60 | 0.21,1.68 | 0.3264 | Results stated in EPAR p. 63 Table 18 Absolute difference: Calculated (MedCalc). |
| | PBO+52 W | 51 | 11.8 | | | | | | | |
| Withdrawals due to an AE(%) | TCZ QW | 100 | 6.0 | 6.0 pct. point | -1.7,12.5 | 0.0752 | RR:6.69 | 0.38,116.52 | 0.1922 | RR calculated (MedCalc) |
| | PBO+52 W | 51 | 0 | | | | | | | |
| Time to first flare Patient with an event (%) Refer to Figure 1 for Kaplan–Meier curve | TCZ QW | 100 | 23 (14.75, 31.25) | 26 pct. point | 10,41 | 0.0012 | HR:0.39 | 0.18,0.82 (99% CI) | 0.0011 | Results stated in EPAR p.47 Absolute diff: Calculated (MedCalc) HR: Stated in EPAR p.47, Stratified P value stated in the EPAR p.47 is calculated using Cox proportional hazards model adjusting for stratification factor of starting prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day) |
| | PBO+52 W | 51 | 49 (35.30, 62.74) | | | | | | | |

TCZ QW: Tocilizumab Every Week, PBO+52 W: Placebo + 52 week Prednisone Taper, RR: Risk Ratio, MCS: Mental Component Score, PCS: Physical Component Score, ♦ See details in 5.1.2
 AF: Absolut Forskelsberegner, Calculation based on Andreas Habicht Medicinsk statistisk, Munksgaard 2017 and Martin J Gardner et al., Statistics with Confidence, BMJ 1989, see Appendix 2
 MedCalc: Calculation based on Online Tool MedCalc [11] [12]

The time until the first flare was summarized by means of Kaplan–Meier curves, see figure 5.1.2
 Reference: Stone JH et al. N Engl J Med 2017 p.325 [2]

Figure 5.1.2 Time to First Flare after Clinical Remission of GCA



No. at risk

| | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
|---------------------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tocilizumab ugentligt (N=100) | 100 | 93 | 88 | 85 | 85 | 81 | 77 | 74 | 71 | 69 | 67 | 64 | 63 | 5 |
| Tocilizumab hver anden uge (N=49) | 49 | 47 | 45 | 40 | 40 | 39 | 35 | 32 | 30 | 30 | 29 | 26 | 24 | 2 |
| Placebo + 26-ugers nedtrapning (N=50) | 50 | 44 | 40 | 36 | 34 | 29 | 23 | 19 | 18 | 16 | 14 | 13 | 13 | 3 |
| Placebo + 52-ugers nedtrapning (N=51) | 51 | 48 | 44 | 41 | 38 | 35 | 32 | 30 | 28 | 25 | 22 | 17 | 15 | 0 |

The figure is created by Roche based on reference 2 Figure 2

Figure 5.1.2 Time to First Flare after Clinical Remission of GCA. Patients who never had remission were considered to have had a flare at week 0 (data were censored [tick marks] at that time point). Patients who withdrew from the trial before week 52 had their data censored at the time of withdrawal. The values at week 52 represent patients without flare whose week 52 visit was on day 364 of the trial only for the purpose of plotting time points; the analysis captured all the trial days associated with a week 52 visit, and appropriate censoring was applied. In a comparison with the placebo group that underwent the 26-week taper, the hazard ratio in the group that received tocilizumab weekly was 0.23 (99% CI, 0.11 to 0.46) and the hazard ratio in the group that received tocilizumab every other week was 0.28 (99% CI, 0.12 to 0.66; P<0.001 for both comparisons). Absolute values for the two tocilizumab groups could not be evaluated because the median was not reached.

5.1.3 Conclusion – Clinical question 1

Remission after 52 weeks

The results show a difference in remission after 52 weeks of 38.4 pct. points between the tocilizumab every week group and placebo + 52 week prednisone taper group, in favor of tocilizumab thus exceeding the minimal clinical relevant difference. The lower limit of the confidence interval exceeds 1.33, thereby represents a great positive added value.

Accumulated dose of prednisolone after 52 weeks

The accumulated dose of prednisolone at week 52 is reduced by 51.2 % in the tocilizumab every week group compared to the placebo + 52 week prednisone taper group, thus exceeding the minimal clinical relevant difference.

Serious Adverse Events

There is a difference of 10.5 pct. points between the percentage of patients with SAEs in the tocilizumab

every week group and the placebo + 52 week prednisone taper group with numerically lower percentage of patients with SAEs in the tocilizumab every week group.

Quality of life (SF-36)

For SF-36 (PCS) the absolute difference between the tocilizumab every week group and the placebo + 52 week prednisone taper group is 5.59 with improvement in the tocilizumab group and slight worsening in the placebo + 52 week prednisone taper group.

For SF-36 (MCS) the absolute difference between the tocilizumab every week group and the placebo + 52 week prednisone taper group is 4.44 with greatest numerical improvement in the tocilizumab group.

5.2 What is the added clinical value of tocilizumab administered every other week in patients with giant cell arteritis compared with prednisolone tapering?

Population

Patients diagnosed with GCA by biopsy and/or diagnostic imaging

Intervention

Tocilizumab, subcutaneous injection 162 mg/every other week, and 26-week prednisolone taper

Comparator

52-week Prednisolone taper

Outcome

Critical and important outcomes see sec. 5.1. Table 5.1.

5.2.1 Presentation of relevant studies

See sec. 5.1.1 Phase III - GiACTA

5.2.2 Results per study

See sec. 5.1.2 for Data Sources, Statistical methods in general and for description of relevant endpoints

Results of study 1 (GiACTA), referring to clinical question 2. *Added clinical value of tocilizumab administered every other week in patients with giant cell arteritis versus 52-week prednisolone tapering*, are presented in table 5.2.2 below.

Table 5.2.2 Results of study 1 (GiACTA)

Results referring to clinical question 2. Added clinical value of tocilizumab administered every other week in patients with giant cell arteritis versus 52-week prednisolone tapering

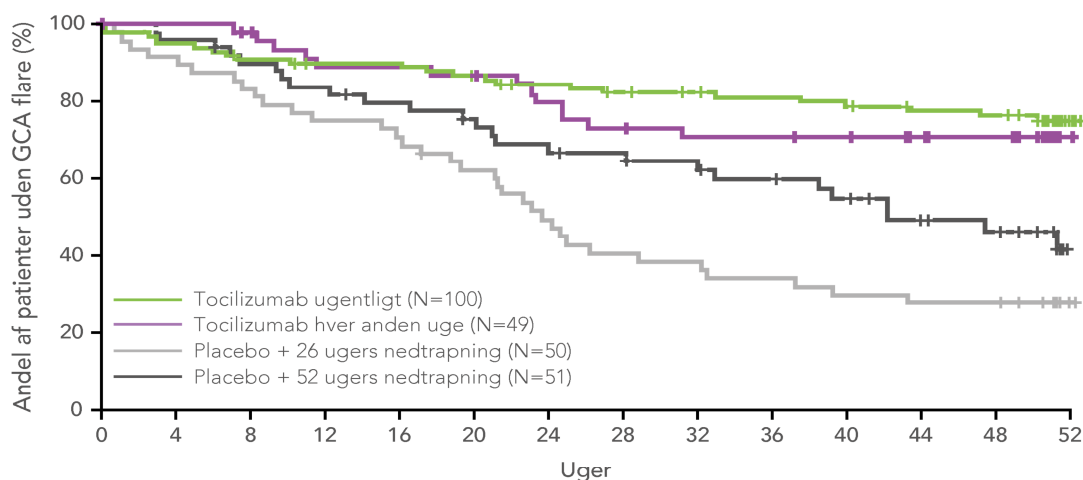
| Trial name: GiACTA <i>References:</i> Results from EPAR [7] and The publication Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement [2] [3] | | | | | | | | | | |
|---|-----------|----|----------------------|---|-------------------------|---------|---|-----------|---------|--|
| NCT number: NCT01791153 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation [†] |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| Remission after 52 weeks (%) | TCZ Q2W | 49 | 53.1 (39.0, 67.0) | 35.4 pct. point | 10.4,60.4 (99,5% CI) | 0.0002 | RR: 3.01 | 1.57,5.75 | 0.0009 | Results stated in EPAR p.46 Table 10 CI are Calculated Absolute diff.: Stated in EPAR p.46, P-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel method with adjustment for baseline prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day). RR Calculated (MedCalc) |
| | PBO+52 W | 51 | 17.6 (7.2, 28.1) | | | | | | | |
| Accumulated dose of prednisolone after 52 weeks, median (mg) | TCZ Q2W | 49 | 1862 (1568,2240) | -1956 | | <0.0001 | Relative reduction*: 51.2 | | | Results stated in EPAR p. 47 Table 10 Absolute diff: Calculated by AF, The P-value of difference in median accumulated dose is stated in the EPAR p.47 Table 10, calculated using Van Elteren's test stratified by starting prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day). *Relative Reduction (%) of accumulated dose of prednisone after 52 weeks is calculated |
| | PBO+52 W | 51 | 3818 (2818,4426) | | | | | | | |
| SAEs (%) | TCZ Q2W | 49 | 14.3 | 11.2 pct. point | -4.4,26.4 | 0.1638 | RR: 0.56 | 0.24,1.29 | 0.1720 | Results stated in EPAR p. 63 Table 18 Absolute difference: Calculated (MedCalc). RR calculated (MedCalc) |
| | PBO+52 W | 51 | 25.5 | | | | | | | |

| Trial name: GiACTA References: Results from EPAR [7] and The publication Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement [2] [3] | | | | | | | | | | |
|--|-----------|----------|------------------|---|---------------------|---------|---|--------------------|---------|---|
| NCT number: NCT01791153 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation [♦] |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | |
| SF-36 (PCS) mean change from base line at week 52 (least squares mean) | TCZ Q2W | 49 | 2.76 | 4.25 | -1.14,9.64 (99% CI) | 0.041 | NA | | | Results stated in EPAR p. 50 and Stone JH et al. N Engl J Med, 2017, Supplement Section S5 p9. Repeated-measures model including treatment, starting prednisone dose (≤30 mg/day, >30 mg/day), visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, and baseline score-by-visit interaction. n represents patients in the model. No imputation of missing data was implemented. |
| | | PBO+52 W | 51 | | | | | | | |
| SF-36 (MCS) mean change from base line at week 52 (least squares mean) | TCZ Q2W | 49 | 6.12 | 3.27 | -2.59,9.14 (99% CI) | 0.147 | NA | | | |
| | | PBO+52 W | 51 | | | | | | 2.84 | |
| Serious Infections (%) | TCZ Q2W | 49 | 4.1 | 7.7 pct. point | -3.8,19.7 | 0.1587 | RR:0.35 | 0.07,1.64 | 0.1811 | |
| | | PBO+52 W | 51 | | | | | | | |
| Withdrawals due to an AE(%) | TCZ Q2W | 49 | 6.1 | 6.1 pct. point | -2.0,16.5 | 0.0748 | RR:7.28 | 0.39,137.39 | 0.1854 | |
| | | PBO+52 W | 51 | | | | | | | |
| Time to first flare Patient with an event (%) | TCZ Q2W | 49 | 26.5 (14.2,39.0) | 22.5 pct. point | 3.5,39.3 | 0.0211 | HR:0.48 | 0.20,1.16 (99% CI) | 0.0316 | |
| | | PBO+52 W | 51 | | | | | | | |
| Refer to Figure 5.2.1 for Kaplan–Meier curve | | | | | | | | | | |

TCZ Q2W: Tocilizumab Every other week, PBO+52 W: Placebo + 52 week Prednisone Taper, RR: Risk Ratio, MCS: Mental Component Score, PCS: Physical Component Score, ♦ See details in 5.1.2
AF: Absolut Forskelsberegner, Calculation based on Andreas Habicht Medicinsk statistisk, Munksgaard 2017 and Martin J Gardner et al., Statistics with Confidence, BMJ 1989, see Appendix 2
MedCalc: Calculation based on Online Tool MedCalc [11] [12]

The time until the first flare was summarized by means of Kaplan–Meier curves, see figure 5.2.1.
Reference: Stone JH et al. N Engl J Med 2017 p.325 [2]

Figure 5.2.1 Time to First Flare after Clinical Remission of GCA



No. at risk

| | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
|---------------------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tocilizumab ugentligt (N=100) | 100 | 93 | 88 | 85 | 85 | 81 | 77 | 74 | 71 | 69 | 67 | 64 | 63 | 5 |
| Tocilizumab hver anden uge (N=49) | 49 | 47 | 45 | 40 | 40 | 39 | 35 | 32 | 30 | 30 | 29 | 26 | 24 | 2 |
| Placebo + 26-ugers nedtrapning (N=50) | 50 | 44 | 40 | 36 | 34 | 29 | 23 | 19 | 18 | 16 | 14 | 13 | 13 | 3 |
| Placebo + 52-ugers nedtrapning (N=51) | 51 | 48 | 44 | 41 | 38 | 35 | 32 | 30 | 28 | 25 | 22 | 17 | 15 | 0 |

The figure is created by Roche based on reference 2 Figure 2

Figure 5.2.1 Time to First Flare after Clinical Remission of GCA. Patients who never had remission were considered to have had a flare at week 0 (data were censored [tick marks] at that time point). Patients who withdrew from the trial before week 52 had their data censored at the time of withdrawal. The values at week 52 represent patients without flare whose week 52 visit was on day 364 of the trial only for the purpose of plotting time points; the analysis captured all the trial days associated with a week 52 visit, and appropriate censoring was applied. In a comparison with the placebo group that underwent the 26-week taper, the hazard ratio in the group that received tocilizumab weekly was 0.23 (99% CI, 0.11 to 0.46) and the hazard ratio in the group that received tocilizumab every other week was 0.28 (99% CI, 0.12 to 0.66; P<0.001 for both comparisons).

Absolute values for the two tocilizumab groups could not be evaluated because the median was not reached.

5.2.3 Conclusion – Clinical question 2

Remission after 52 weeks

The results show a difference in remission after 52 weeks of 35.4 pct. points between the tocilizumab every other week group and placebo + 52 week prednisone taper group, in favor of tocilizumab thus exceeding the minimal clinical relevant difference. The lower limit of the confidence interval exceeds 1.33, thereby represents a great positive added value.

Accumulated dose of prednisolone after 52 weeks

The accumulated dose of prednisolone at week 52 is reduced by 51.2 % in the tocilizumab every other week group compared to the placebo + 52 week prednisone taper group, thus exceeding the minimal clinical relevant difference.

Serious Adverse Events

There is a difference of 11.2 pct. points between the percentage of patients with SAEs in the tocilizumab every other week group and the placebo + 52 week prednisone taper group with numerically lower percentage of patients with SAEs in the tocilizumab every other week group.

Quality of life (SF-36)

For SF-36 (PCS) the absolute difference between the tocilizumab every other week group and the placebo + 52 week prednisone taper group is 4.25 with improvement in the tocilizumab group and slight worsening in the placebo + 52 week prednisone taper group.

For SF-36 (MCS) the absolute difference between the tocilizumab every other week group and the placebo + 52 week prednisone taper group is 3.27 with greatest numerical improvement in the tocilizumab group.

5.3 Supplementary information and data from the GiACTA study to be considered in the assessment of added clinical value of tocilizumab administered weekly vs. every other week

The dosing of tocilizumab approved by EMA is weekly administration of tocilizumab. Thus, dosing of tocilizumab every other week is not according to the EMA label. The EMA label as well as the following information should be taken into consideration in the assessment of the appropriate dose of tocilizumab in treatment of GCA.

Relative efficacy of tocilizumab weekly vs every other week regimens with respect to time to GCA flare

'Time-to-First-Flare' after 'Clinical Remission of GCA' (figure 5.2.1 in section 5.2) shows a separation between the relapse-free survival curves of the tocilizumab treatment groups (QW vs Q2W) between weeks 20 and 24 – a critical time point in the study when these patients discontinue prednisone. QW administration of tocilizumab is important for the maintenance of disease remission whereas Q2W may not be adequate to manage the disease. The separation of the relapse-free survival curves suggests that patients treated with tocilizumab weekly have a greater resistance against flare of disease upon discontinuation of glucocorticoids.

Owing to the severe and potentially irreversible implications of failing to maintain adequate disease control, GCA patients currently receives immediate treatment with high-dose glucocorticoid followed by long lasting glucocorticoid tapering, resulting in a glucocorticoid load of 5-6 mg the first year of treatment. The new treatment regime with tocilizumab and reduced doses of glucocorticoid should minimise patients' risk of vision loss and other GCA-associated morbidity as prednisone is discontinued and it is therefore important to select a dosing regimen that has demonstrated the most extensive efficacy profile.

Trend toward differential efficacy in subgroups of patients with potentially more refractory/severe disease

Pre-specified subgroup analyses of 'Time-to-first-flare' after 'Clinical remission' in the GiACTA trial were performed in newly diagnosed patients and in patients with relapsing disease at baseline, respectively. The time until first flare was summarized by means of Kaplan-Meier curves, see figure 4.3.1 A and B below. [2] [3] [4]

The separation of the relapse-free survival curves between the tocilizumab weekly group and every other week group described above is more pronounced in the relapsing patient subgroup and is suggestive of an even greater risk of flare upon tapering and discontinuation of glucocorticoids in the tocilizumab every other week group, see figure 4.3.1 A. [3]

Moreover, the hazard ratio for flare in the tocilizumab-every-other-week group compared to the placebo-52-week group (0.67, 99% CI 0.21, 2.10) were almost double the hazard ratio for flare in the tocilizumab-every-week group (0.36, 99% CI 0.13, 1.00) for relapsing patients, see table 5.3.1. In an exploratory analysis, comparison of the tocilizumab-every-other-week group and the weekly-tocilizumab group in relapse patients revealed a hazard ratio for flare of 1.86 (95% CI 0.76, 4.55) in the tocilizumab-every-other-week group. [3]

In an exploratory analysis, comparison of the tocilizumab-every-other-week group and the weekly-tocilizumab group in newly diagnosed patients revealed a hazard ratio for flare of 0.81 (95% CI 0.28, 2.32) in the tocilizumab-every-other-week group. [3]

Relapsing patients present an additional dimension to the challenges in the course of managing GCA. These patients have already been exposed to high dose and long duration glucocorticoid regimens. When these patients relapse they will have to increase the dose of glucocorticoid therapy or re-start if glucocorticoid therapy was already discontinued and thereby potentially increasing the risk of glucocorticoid related adverse events.

New-onset patients represent a different challenge in that new GCA patients are at high risk for vision loss and therefore require immediate aggressive treatment. Although there was broad overlap in the survival curves between the tocilizumab-every-week group and the tocilizumab-every-other-week group in the new-onset patients, the consequences of flares in these patients can be devastating. In addition, these patients will also suffer from potential exposure to high dose glucocorticoids if their disease is poorly controlled from the start. It is therefore crucial that patients presenting with newly-diagnosed GCA are treated with the most effective available dose of tocilizumab.

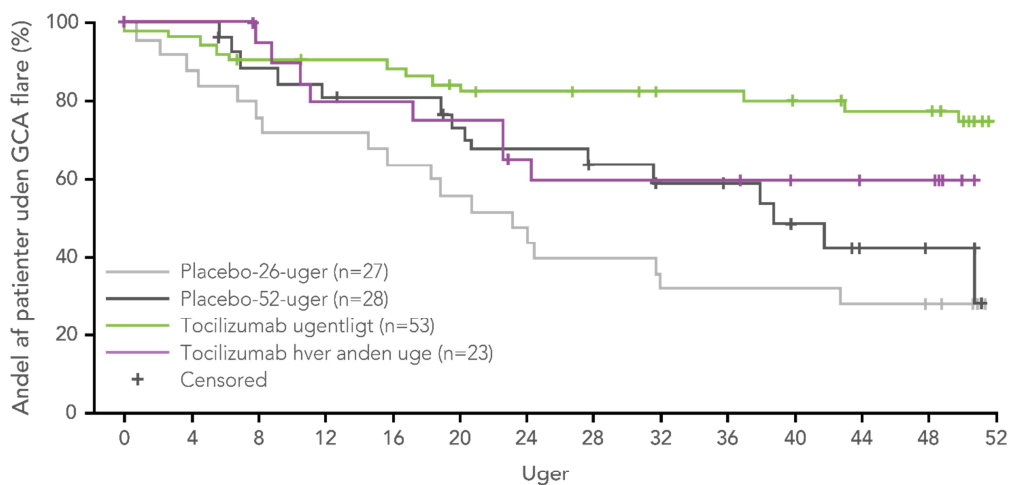
Results of subgroup analysis from study 1 (GiACTA), referring to clinical question 1 and 2

Table 5.3.1 Time-to-first-flare after clinical remission performed in sub-groups of patients with relapsing disease and newly diagnosed patients at baseline, respectively [2] [3]

| Trial name: <i>GiACTA</i> References: The publication Stone JH et al. N Engl J Med 2017 incl. Supplement [2] [3] | | | | | | | | | | |
|--|-----------|---|-------------------|------------------------|-------------------|---|-------------------|------------------------|---------|--|
| NCT number: <i>NCT01791153</i> | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | Subgroup analysis of relative difference in effect <i>Relapsing Patients</i> | | | | Subgroup analysis of relative difference in effect <i>Newly diagnosed Patients</i> | | | | Description of methods used for estimation |
| | | N | Hazard Ratio | 99% CI | P value | N | Hazard ratio | 99% CI | P value | |
| <i>Time to first flare</i> Refer to Figure 5.3.1 A and B for Kaplan–Meier curve | TCZ QW | 53 | | | | 47 | | | | ¹ HR and P value stated in Stone JH publication p.322 [2] and Supplement Section S6. [3] |
| | PBO+52 W | 28 | 0.36 ¹ | 0.13,1.00 ¹ | 0.01 ¹ | 23 | 0.44 ² | 0.14,1.32 ² | | |
| <i>Time to first flare</i> Refer to Figure 5.3.1 A and B for Kaplan–Meier curve | TCZ Q2W | 23 | | | | 26 | | | | ² HR value stated in Stone JH publication supplement Section S6. No p values provided [3] |
| | PBO+52 W | 28 | 0.67 ¹ | 0.21,2.10 ¹ | 0.37 ¹ | 23 | 0.35 ² | 0.09,1.42 ² | | |

TCZ QW: Tocilizumab Every Week, TCZ Q2W: Tocilizumab Every Other Week, PBO+52 W: Placebo + 52 week Prednisone Taper

Figure 4.3.1 A Subgroup analysis of Time-to-first-flare after clinical remission performed in patients with relapsing disease at baseline [3]

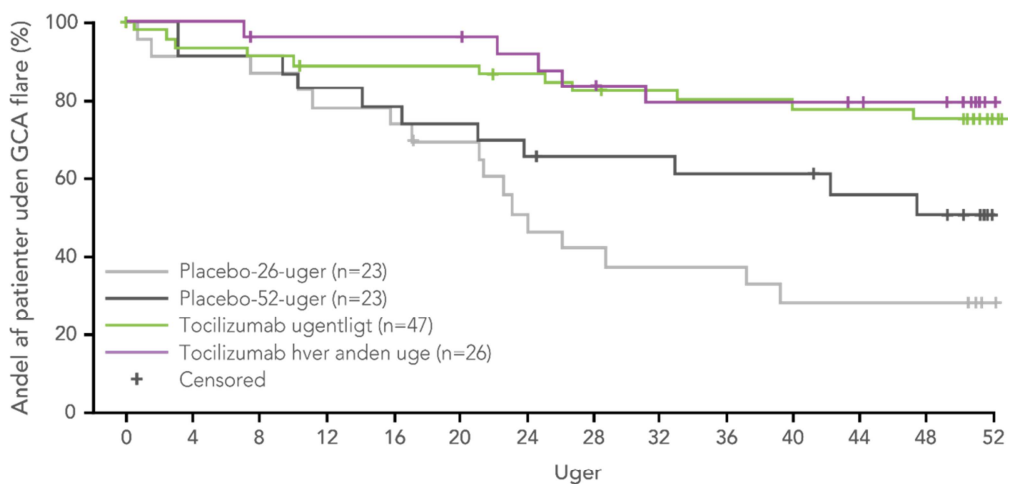


| Patienter, n | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo-26-uger | 27 | 23 | 20 | 18 | 17 | 14 | 12 | 10 | 10 | 8 | 8 | 7 | 7 | |
| Placebo-52-uger | 28 | 27 | 23 | 22 | 20 | 18 | 16 | 16 | 14 | 12 | 9 | 6 | 5 | |
| Tocilizumab ugentligt | 53 | 50 | 46 | 45 | 45 | 41 | 39 | 38 | 36 | 35 | 34 | 31 | 31 | 1 |
| Tocilizumab hver anden uge | 23 | 21 | 21 | 16 | 16 | 15 | 13 | 12 | 12 | 12 | 11 | 10 | 9 | |

The figure is created by Roche based on reference 3, Section S6 Figure S1A

Patients with relapsing disease at baseline: 132, intention-to-treat population: 131 [2]

Figure 5.3.1 B. Subgroup analysis of Time-to-first-flare after clinical remission in patients with newly-diagnosed disease at baseline [3]



| Patienter, n | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo-26-uger | 23 | 21 | 20 | 18 | 17 | 15 | 11 | 9 | 8 | 8 | 6 | 6 | 6 | 3 |
| Placebo-52-uger | 23 | 21 | 21 | 19 | 18 | 17 | 16 | 14 | 14 | 13 | 13 | 11 | 10 | |
| Tocilizumab ugentligt | 47 | 43 | 42 | 40 | 40 | 40 | 38 | 36 | 35 | 34 | 33 | 33 | 32 | 4 |
| Tocilizumab hver anden uge | 26 | 26 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 20 | 18 | 18 | 18 | 16 | 15 | 2 |

The figure is created by Roche based on reference 3, Section S6 Figure S1B

Newly-diagnosed patients: 119 [4]

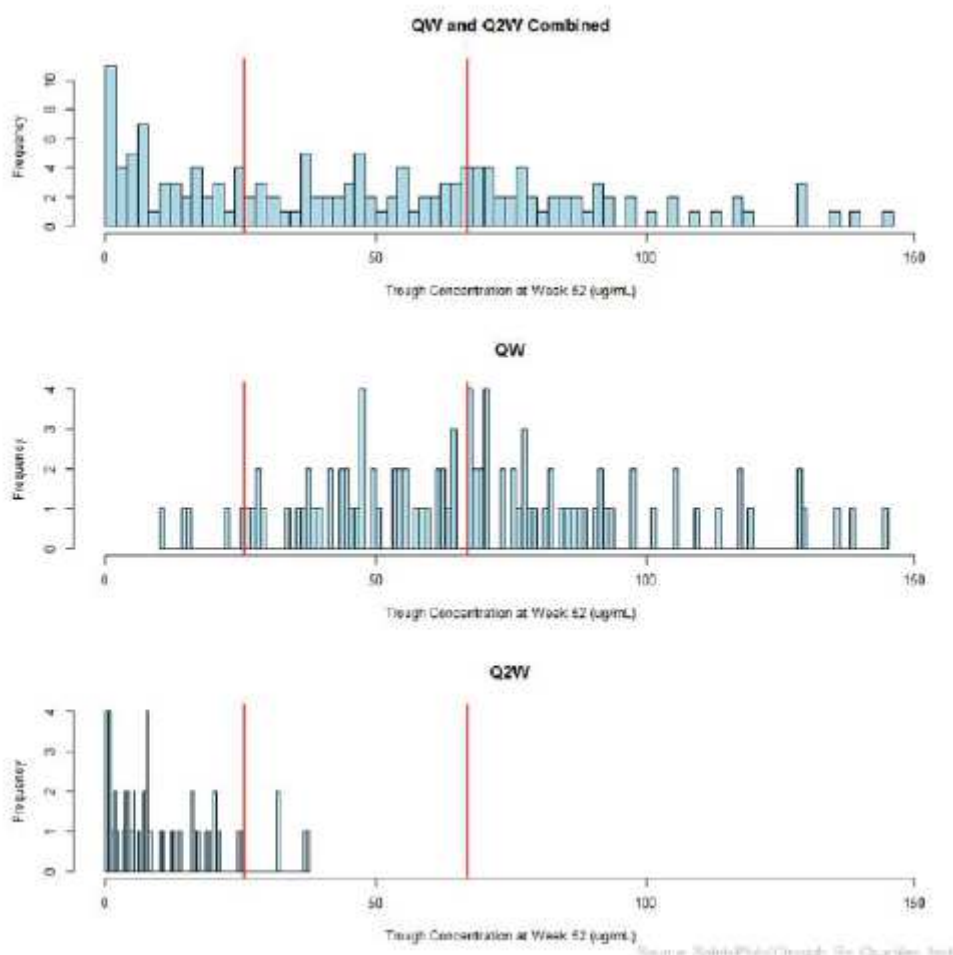
Notes to figure A and B

Patients who never achieved remission were considered to have experienced flare at week 0. Patients who withdrew from the trial before week 52 were censored at the time of withdrawal. Week 52 ns represent non-flaring patients whose week 52 visit was on study day 364 only for the purpose of plotting time points; analysis captures all study days associated with a week 52 visit and applies appropriate censoring. [3] Absolute values for the two tocilizumab groups could not be evaluated because the median was not reached. [2]

Exposure-Efficacy analysis shows that tocilizumab-every-week group achieved a range of exposure which provided the maximal possible benefit

Exposure-efficacy relationship of TCZ in GCA patients was described by exposure tertiles (week 52). The distribution of C_{trough} values reached by week 52 is depicted in Figure 5.3.1 below. [7]

Figure 5.3.1 Distribution of C_{trough} values reached by week 52 [7]

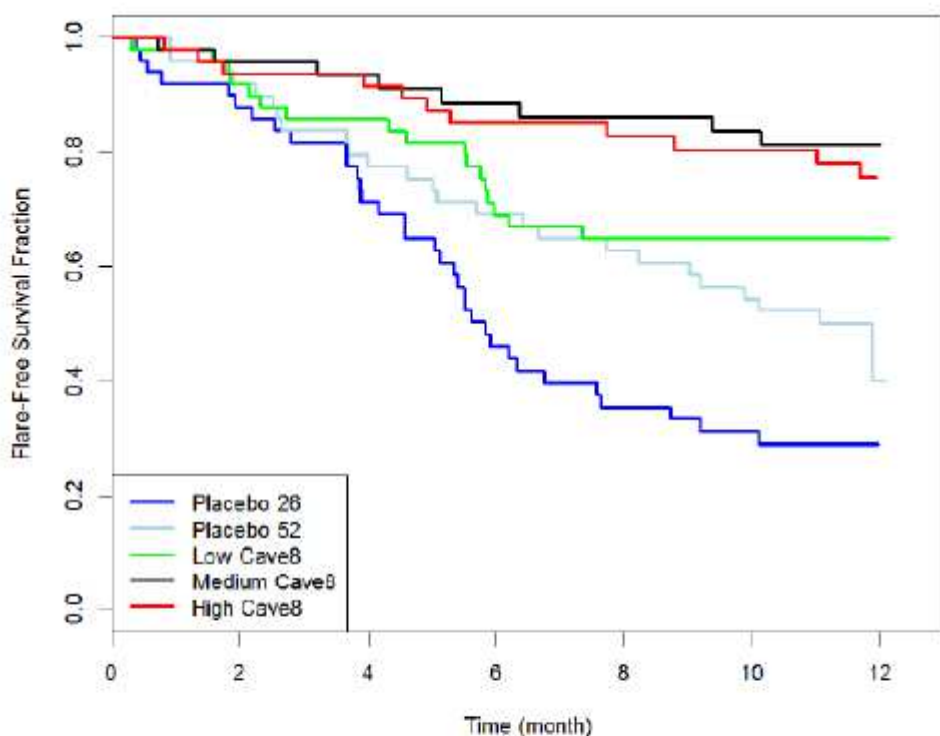


The figure is taken from the EPAR reference 7 Figure 8

To characterize the relationship between TCZ exposure and time-to-first-flare in patients with GCA a Cox proportional-hazards regression model was used. The following covariates were included in the analysis: demography (body weight, age, gender, smoking status [yes, no]), baseline disease status [new onset, relapsed] and TCZ exposure (treatment effect [TCZ, placebo] and the individual predicted average concentration up to week 8 from treatment start (Cave8). Cave8 was used as a surrogate for exposure. A nonlinear Emax model was applied to characterize the effect of concentration (Cave8). The Cox proportional-hazards analysis identified TCZ exposure and gender as the only two covariates which were significant predictors for the risk of flare. [7]

The tocilizumab exposure-efficacy analysis showed that most patients in the low exposure tertile had been treated with tocilizumab every other week (80%) whereas those with medium and high exposure primarily received tocilizumab every week (84% and 98%, respectively). Kaplan-Meier analysis demonstrated that patients with higher exposure benefited from a longer time to flare, see Figure 5.3.2. [6]

Figure 5.3.2 Time to first GCA flare after clinical remission by exposure (tertile of Cave8) [7]



Subjects at risk:

| | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|---|
| Placebo 26: | 50 | 43 | 34 | 22 | 17 | 14 | 0 |
| Placebo 52: | 51 | 45 | 37 | 33 | 30 | 26 | 2 |
| Low Cave8: | 50 | 45 | 42 | 33 | 31 | 30 | 2 |
| Medium Cave8: | 49 | 45 | 40 | 36 | 35 | 34 | 1 |
| High Cave8: | 50 | 45 | 44 | 38 | 35 | 33 | 0 |

Source: KM_w_Cave8cat2.png

Note: 1st tertile = C_{ave8}: 0.50–14.0 µg/mL; 2nd tertile = C_{ave8}: 14.3–29.1 µg/mL; 3rd tertile: C_{ave8}: 29.1–89.9 µg/mL

The figure is taken from the EPAR reference 7 Figure 9

Comparable Safety

The safety profile of both doses of tocilizumab in combination with a 26 week glucocorticoid tapering regimen was comparable to that observed in patients treated with either 26 weeks or 52 weeks of glucocorticoids alone. Very similar proportions of patients in the tocilizumab QW and Q2W groups experienced an adverse event or serious adverse event. The incidence of infections was also comparable between the tocilizumab and placebo groups (tocilizumab QW (75%), tocilizumab Q2W (74%), and placebo + 52W prednisolone (65%)). [7] Of notice is however that one patient who had been assigned to receive tocilizumab Q2W had a flare with an accompanying anterior ischemic optic neuropathy and vision loss that resolved after treatment with glucocorticoids, while no vision symptoms accompanied disease flares in the QW group. [2] [3]

Expert opinion and conclusion

An international group of GCA opinion leaders from North America and Europe, including many investigators who have participated in key GCA studies for the past quarter of a century, has reviewed the

study WA28119 data and reached the unanimous opinion that the QW regimen was the appropriate choice for treating patients with GCA . None of the expert panel wanted to put patients or physicians in the position to wonder whether an adverse vision or other vascular outcome might have been prevented by use of the QW as opposed to the Q2W TCZ dosing regimen. The expert opinion was submitted with the application to the EMA.

Given the safety profile and efficacy advantages of TCZ QW versus TCZ Q2W in both relapsing and new onset GCA patients as outlined above, QW dose appears to be the appropriate starting dose for newly diagnosed as well as relapsing GCA patients, as recommended in the SPC.

5.4 Supplementary information from phase II study to be considered in the overall assessment of added clinical value of tocilizumab

Data from the phase II trial study is only supportive and are not included in the analysis of data. Results of the phase II study supports the results of the GiACTA phase III study with statistical significant increase in patients with remission after 52 weeks (difference of 65 pct. point, $p = 0.001$), statistical significant relative reduction of accumulated dose of prednisolone after 52 weeks (60.9 %) and a comparative proportion of SAE between tocilizumab and placebo.

Results of the phase II study are presented in table 5.4.1 below.

Table 5.4.1 Results of phase II study – supportive data not included in the analysis of data

| Trial name: Phase II study | | | | | | | | | | |
|---|-----------|----|--------------|---|--------|---------|---|------------|---------|--|
| NCT number: NCT01450137 | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation [†] |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/ Risk ratio | 95% CI | P value | |
| Remission after 52 weeks (%) | TCZ Q4W | 20 | 85 (69,100) | 65 pct. point | 36,94 | 0.0010 | RR: 4.25 | 1.21,14.88 | 0.0236 | Results stated in Villiger PM, Lancet, 2016 Table 2 [8] Absolute diff: Stated in Villiger PM, Lancet, 2016 Table 2 [8] P-value calculated derived by Fisher's exact test. RR Calculated (MedCalc) |
| | PBO Q4W | 10 | 20 (0,45) | | | | | | | |
| Accumulated dose of prednisolone after 52 weeks, median (mg/kg) | TCZ Q4W | 20 | 43 (39,52) | -67 | | 0.0001 | Relative reduction*: 60.9 | | | Results stated in Villiger PM, Lancet, 2016 Table 2 [8] The P-value of difference in median accumulated dose is calculated (AF) *Relative Reduction (%) of accumulated dose of prednisolone after 52 weeks is calculated |
| | PBO Q4W | 10 | 110 (88,150) | | | | | | | |
| SAEs (%) Patients with an SAE | TCZ Q4W | 20 | 35 (14,56) | -15 pct. point | -52,22 | 0.46 | RR: 0.70 | 0.30,1.66 | 0.4167 | Results stated in Villiger PM, Lancet, 2016 Table 2 [8] Absolute difference: Stated in Villiger PM, Lancet, 2016 Table 2 [8] CI calculated (MedCalc) RR calculated (MedCalc) |
| | PBO Q4W | 10 | 50 (19,81) | | | | | | | |

TCZ Q4W: Tocilizumab Every 4 week, PBO Q4W: Placebo Every 4 week: Risk Ratio

MedCalc: Calculation based on Online Tool MedCalc [11] [12]

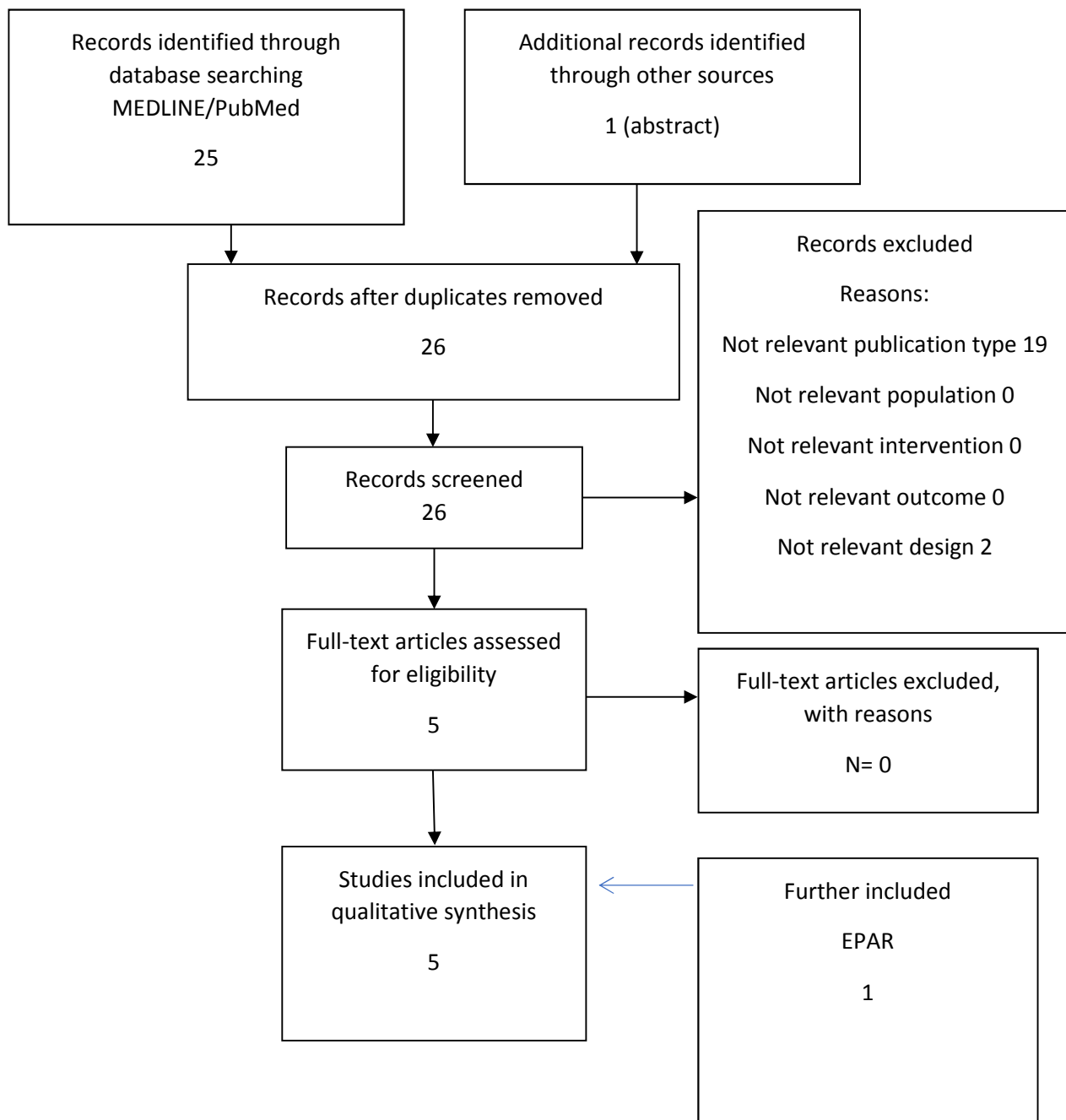
6 References

- [1] SPC, "Summary of Product Characteristics RoActemra SC 162 mg-September 2017," 2017.
- [2] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman K, Aringer M, Blockmans D et al., "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis," *N Engl J Med*, vol. 377, no. 4, 2017.
- [3] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman K, Aringer M, Blockmans D et al., "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis-Supplement," *N Engl J Med*, vol. 377, no. 4, 2017.
- [4] Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E et al., "Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial," *Semin Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 657-664, 2017.
- [5] Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R et al., "Design of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Trial," *Int J Rheumatol*, vol. 2013, no. Article ID 912562, 2013.
- [6] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Mallalieu NL, Aringer M et al, "Optimal dose of tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: efficacy, safety and exposure-efficacy analysis from GiACTA - OP0131 in Ann Rheum Dis - EULAR Abstract, Madrid 2017," 2017. [Online]. Available: http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/Suppl_2/107.2.full.pdf.
- [7] EMA, "EPAR- Assessment report RoActemra Procedure No. EMEA/H/C/000955/II/0066," European Medicines Agency, 20 07 2017. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000955/WC500235773.pdf. [Accessed 11 01 2018].
- [8] Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al., "Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 387, pp. 1921-27, 2016.
- [9] clinicaltrials.gov, »ClinicalTrials.gov,« 18 05 2017. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791153?term=01791153&rank=1>. [Senest hentet eller vist den 11 01 2018].
- [10] »The New England Journal of Medicines,« [Online]. Available: <http://www.nejm.org/page/author-center/manuscript-submission>.
- [11] »MEDCALC Comparison of Proportions,« MedCalc Software bvba, 2018. [Online]. Available: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php.
- [12] »MEDCALC Relative Risk,« MedCalc Software bvba, 2018. [Online]. Available: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

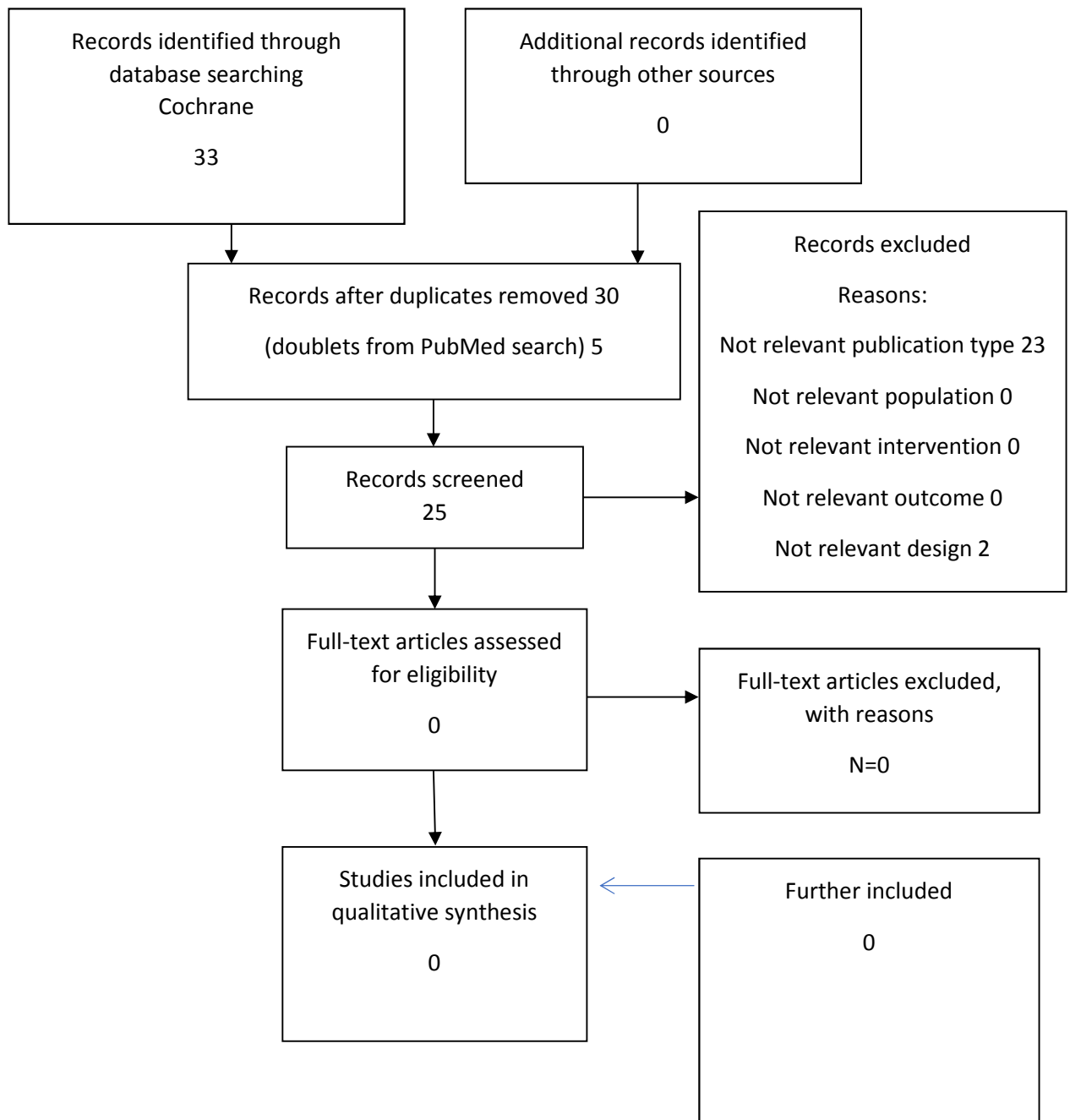
7 Appendices

Appendix 1. Literature search

PRISMA Flow Diagram MEDLINE



PRISMA Flow Diagram CENTRAL



Literature search

På baggrund af Medicinrådets ønske om en yderligere præcisering af den måde søgningen i Pubmed er udført på d. 16. januar 2018, er der d. 25. januar foretaget en identisk søgning i PubMed, som viser søgedetaljerne. Da det ikke er muligt at fremsende en genereret søgehistorik med antal "hits" pr. term, er denne vedlagt både som scannet fil og som "Copy&Paste" fra Search Builder se *Search Details – PubMed*, *Advanced Search Builder "Copy&Paste"* samt *Search_Builder_PubMed_Scannet* nedenfor.

Søgningen starter ved #47 og slutter med #87

Filter RCT – Dette filter er lagt ind i søgningen som "ét filter", hvorfor det ikke fremgår af selve søgningen men er "indbygget" i søgningen. Dette filter er tidligere meldt ud fra Medicin Rådet som eneste relevante term for RCT-søgninger.

Det skal bemærkes, at referencer for de enkelte termer opdateres løbende i PubMed, hvorfor antal af referencer for de enkelte termer ændres løbende. Da søgehistorikken er dokumenteret d. 25. januar, stemmer antallet af referencer ikke overens med dem, der blev fundet i den oprindelige søgning d. 16. januar 2018.

Som det fremgår af Search Builder er de termer, der ikke angiver "apostrof" termer, der ikke findes i PubMed – Search Builder. Disse er dog medtaget, da Medicin Rådet understreger, at der skal medtages ALLE variationer af en term.

PubMed Search string

16.01.2018

- #1 "giant cell arteritis"[MeSH Terms] OR "giant cell arteritis"
 - #2 giant cell arterit* OR "giant cell arteriitis" OR "giant cell aortitis"
 - #3 cranial arterit OR "cranial arteritis" OR cranial arteriit OR cranial aortiti
 - #4 "granulomatous arteritis" OR granulomatous arterit OR granulomatous arteriit OR "granulomatous aortitis"
 - #5 "temporal arteritis" OR "temporal arteriitis" OR temporal aortiti OR temporal aortitis
 - #6 "large vessel vasculiti" OR "large vessel vasculitis" OR large vessel arterit OR "large vessel arteritis"
 - #7 large-vessel vasculit OR "large vessel vasculitis" OR large-vessel arterit OR "large vessel arteritis"
 - #8 "gca"
 - #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 – I alt 8982 referencer

 - #10 "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"
 - #11 "actemra" OR "roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche"
 - #12 #10 OR #11 – I alt 2118 referencer

 - #13 #9 AND #12 – 97 referencer

 - #14 Filter RCT : (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))
 - #13 AND #14
- Resultat 25 referencer**

Search Details – PubMed (søgning foretaget d. 25. januar 2018 for at præcisere søgningen)

((((((((((("giant cell arteritis"[MeSH Terms] OR "giant cell arteritis"[All Fields]) OR (("giant cells"[MeSH Terms] OR ("giant"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "giant cells"[All Fields] OR ("giant"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "giant cell"[All Fields]) AND arterit[All Fields])) OR "giant cell arteriitis"[All Fields]) OR "giant cell aortitis"[All Fields]) OR (((("skull"[MeSH Terms] OR "skull"[All Fields] OR "cranial"[All Fields]) AND arterit[All Fields]) OR "cranial arteritis"[All Fields]) OR (("skull"[MeSH Terms] OR "skull"[All Fields] OR "cranial"[All Fields]) AND arteriit[All Fields])) OR (("skull"[MeSH Terms] OR "skull"[All Fields] OR "cranial"[All Fields]) AND aortiti[All Fields]))) OR (((granulomatous[All Fields] AND arterit[All Fields]) OR "granulomatous arteritis"[All Fields]) OR (granulomatous[All Fields] AND arteriit[All Fields])) OR "granulomatous aortitis"[All Fields])) OR (((temporal[All Fields] AND arterit[All Fields]) OR ("giant cell arteritis"[MeSH Terms] OR ("giant"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "arteritis"[All Fields]) OR "giant cell arteritis"[All Fields] OR ("temporal"[All Fields] AND "arteritis"[All Fields]) OR "temporal arteritis"[All Fields])) OR "temporal arteriitis"[All Fields]) OR (temporal[All Fields] AND ("aortitis"[MeSH Terms] OR "aortitis"[All Fields]))) OR (temporal[All Fields] AND aortiti[All Fields])) OR (((("large vessel vasculiti"[All Fields] OR "large vessel vasculitis"[All Fields]) OR (large[All Fields] AND ("blood vessels"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "blood vessels"[All Fields] OR "vessel"[All Fields]) AND arterit[All Fields])) OR "large vessel arteritis"[All Fields])) OR (((("large-vessel vasculiti"[All Fields] OR "large-vessel vasculitis"[All Fields]) OR (large-vessel[All Fields] AND arterit[All Fields])) OR "large-vessel arteritis"[All Fields])) OR "gca"[All Fields]) AND ((("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) OR "actemra"[All Fields]) OR ("roactemra"[All Fields] OR "roactemra r"[All Fields] OR "roactemra roche"[All Fields]))

Result 100 refs

AND

Filter RCT : (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

25 RCT referencer

History

| | | Recent queries | |
|---------------------|---------------------|---|-------------------------------|
| Search | Add to builder | Query | Items found Time |
| #87 | Add | Search (((((((((((("giant cell arteritis"[MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis")) OR (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR cranial arteriit) OR cranial aortiti) OR (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis")) OR (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti) OR (((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis") OR (((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis")) OR "gca")) AND (((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR "tocilizumab") OR "actemra") OR ((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche")))) | 100 12:11:50 |
| #86 | Add | Search (((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR "tocilizumab") OR "actemra") OR ((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche")))) | 2131 11:23:28 |
| #85 | Add | Search ((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche"))) | 16 11:23:09 |
| #84 | Add | Search "actemra" | 31 11:22:42 |
| #83 | Add | Search "tocilizumab" | 2127 11:22:24 |
| #82 | Add | Search "tocilizumab"[Supplementary Concept] | 1229 11:21:52 |
| #81 | Add | Search (((((((((((("giant cell arteritis"[MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis")) OR (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR cranial arteriit) OR cranial aortiti) OR (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis")) OR (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti) OR (((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis") OR (((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis")) OR "gca" | 9140 11:20:59 |
| #80 | Add | Search "gca" | 2785 11:20:20 |

Recent queries

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|--|----------------------|----------|
| #79 | Add | Search ((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis" | 632 | 11:18:58 |
| #78 | Add | Search "large-vessel arteritis" | 57 | 11:17:58 |
| #77 | Add | Search large-vessel arterit | 0 | 11:16:27 |
| #76 | Add | Search "large-vessel vasculitis" | 585 | 11:15:42 |
| #75 | Add | Search "large-vessel vasculiti" | 1 | 11:14:54 |
| #74 | Add | Search ((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis" | 632 | 11:12:25 |
| #73 | Add | Search "large vessel arteritis" | 57 | 10:50:56 |
| #72 | Add | Search large vessel arterit | 0 | 10:49:31 |
| #71 | Add | Search "large vessel vasculitis" | 585 | 10:48:54 |
| #70 | Add | Search "large vessel vasculiti" | 1 | 10:47:55 |
| #69 | Add | Search (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti | 7241 | 10:46:03 |
| #68 | Add | Search temporal aortitis | 85 | 10:45:31 |
| #67 | Add | Search temporal aortiti | 0 | 10:45:31 |
| #66 | Add | Search "temporal arteriitis" | 13 | 10:44:48 |
| #64 | Add | Search temporal arterit | 0 | 10:40:08 |
| #65 | Add | Search temporal arteritis | 7232 | 10:40:08 |
| #63 | Add | Search (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis" | 108 | 10:39:37 |
| #62 | Add | Search "granulomatous aortitis" | 22 | 10:39:15 |
| #61 | Add | Search granulomatous arteriit | 0 | 10:38:35 |
| #60 | Add | Search "granulomatous arteritis" | 88 | 10:37:46 |
| #59 | Add | Search granulomatous arterit | 0 | 10:37:04 |
| #58 | Add | Search (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR cranial arteriit) OR cranial aortiti | 127 | 10:36:32 |
| #57 | Add | Search cranial aortiti | 0 | 10:34:41 |
| #56 | Add | Search cranial arteriit | 0 | 10:34:06 |
| #55 | Add | Search "cranial arteritis" | 127 | 10:32:52 |
| #53 | Add | Search cranial arterit | 0 | 10:32:31 |
| #52 | Add | Search ((("giant cell arteritis" [MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis" | 6844 | 10:31:11 |
| #51 | Add | Search "giant cell aortitis" | 80 | 10:30:32 |

Recent queries

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|---|----------------------|----------|
| #50 | Add | Search "giant cell arteriitis" | 14 | 10:30:07 |
| #49 | Add | Search giant cell arterit | 0 | 10:29:29 |
| #48 | Add | Search "giant cell arteritis" | 6804 | 10:29:05 |
| #47 | Add | Search "giant cell arteritis"[MeSH Terms] | 5887 | 10:28:12 |

[PubMed Home](#) [More Resources](#) [Help](#)

PubMed Advanced Search Builder

[Tutorial](#)

Use the builder below to create your search

[Edit](#)

[Clear](#)

Builder

All Fields

[Show index list](#)

AND All Fields

[Show index list](#)

or [Add to history](#)

History

[Download history](#) [Clear history](#)

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|--------|---------------------|--|-------------|----------|
| #87 | Add | Search (((((((((((("giant cell arteritis"[MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis")) OR (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR cranial arteriit) OR cranial aortit)) OR (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis")) OR (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti)) OR (((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis")) OR (((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis")) OR "gca")) AND (((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR "tocilizumab") OR "actemra") OR (((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche")))) | 100 | 12:11:50 |
| #86 | Add | Search (((("tocilizumab"[Supplementary Concept]) OR "tocilizumab") OR "actemra") OR (((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche")))) | 2131 | 11:23:28 |
| #85 | Add | Search ((("roactemra" OR "roactemra r" OR "roactemra roche")) | 16 | 11:23:09 |
| #84 | Add | Search "actemra" | 31 | 11:22:42 |
| #83 | Add | Search "tocilizumab" | 2127 | 11:22:24 |
| #82 | Add | Search "tocilizumab"[Supplementary Concept] | 1229 | 11:21:52 |
| #81 | Add | Search (((((((((((("giant cell arteritis"[MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis")) OR (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR | 9140 | 11:20:59 |

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|--------|---------------------|--|-------------|----------|
| | | cranial arteriit) OR cranial aortiti)) OR (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis") OR (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti)) OR (((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis")) OR (((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis")) OR "gca" | | |
| #80 | Add | Search "gca" | <u>2785</u> | 11:20:20 |
| #79 | Add | Search (((("large-vessel vasculiti") OR "large-vessel vasculitis") OR large-vessel arterit) OR "large-vessel arteritis" | <u>632</u> | 11:18:58 |
| #78 | Add | Search "large-vessel arteritis" | <u>57</u> | 11:17:58 |
| #77 | Add | Search large-vessel arterit | <u>0</u> | 11:16:27 |
| #76 | Add | Search "large-vessel vasculitis" | <u>585</u> | 11:15:42 |
| #75 | Add | Search "large-vessel vasculiti" | <u>1</u> | 11:14:54 |
| #74 | Add | Search (((("large vessel vasculiti") OR "large vessel vasculitis") OR large vessel arterit) OR "large vessel arteritis" | <u>632</u> | 11:12:25 |
| #73 | Add | Search "large vessel arteritis" | <u>57</u> | 10:50:56 |
| #72 | Add | Search large vessel arterit | <u>0</u> | 10:49:31 |
| #71 | Add | Search "large vessel vasculitis" | <u>585</u> | 10:48:54 |
| #70 | Add | Search "large vessel vasculiti" | <u>1</u> | 10:47:55 |
| #69 | Add | Search (((temporal arterit) OR temporal arteritis) OR "temporal arteriitis") OR temporal aortitis) OR temporal aortiti | <u>7241</u> | 10:46:03 |
| #68 | Add | Search temporal aortitis | <u>85</u> | 10:45:31 |
| #67 | Add | Search temporal aortiti | <u>0</u> | 10:45:31 |
| #66 | Add | Search "temporal arteriitis" | <u>13</u> | 10:44:48 |
| #64 | Add | Search temporal arterit | <u>0</u> | 10:40:08 |
| #65 | Add | Search temporal arteritis | <u>7232</u> | 10:40:08 |
| #63 | Add | Search (((granulomatous arterit) OR "granulomatous arteritis") OR granulomatous arteriit) OR "granulomatous aortitis" | <u>108</u> | 10:39:37 |
| #62 | Add | Search "granulomatous aortitis" | <u>22</u> | 10:39:15 |
| #61 | Add | Search granulomatous arteriit | <u>0</u> | 10:38:35 |
| #60 | Add | Search "granulomatous arteritis" | <u>88</u> | 10:37:46 |
| #59 | Add | Search granulomatous arterit | <u>0</u> | 10:37:04 |
| #58 | Add | Search (((cranial arterit) OR "cranial arteritis") OR cranial arteriit) OR cranial aortiti | <u>127</u> | 10:36:32 |
| #57 | Add | Search cranial aortiti | <u>0</u> | 10:34:41 |
| #56 | Add | Search cranial arteriit | <u>0</u> | 10:34:06 |
| #55 | Add | Search "cranial arteritis" | <u>127</u> | 10:32:52 |
| #53 | Add | Search cranial arterit | <u>0</u> | 10:32:31 |

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|---|-------------|----------|
| #52 | Add | Search (((("giant cell arteritis"[MeSH Terms]) OR "giant cell arteritis") OR giant cell arterit) OR "giant cell arteriitis") OR "giant cell aortitis" | 6844 | 10:31:11 |
| #51 | Add | Search "giant cell aortitis" | 80 | 10:30:32 |
| #50 | Add | Search "giant cell arteriitis" | 14 | 10:30:07 |
| #49 | Add | Search giant cell arterit | 0 | 10:29:29 |
| #48 | Add | Search "giant cell arteritis" | 6804 | 10:29:05 |
| #47 | Add | Search "giant cell arteritis"[MeSH Terms] | 5887 | 10:28:12 |

Cochrane Central Search string

Date Run: 16/01/18

Description:

- #1 MeSH descriptor: [Giant Cell Arteritis] or "giant cell arteritis":ti,ab,kw or giant cell arterit:ti,ab,kw or giant cell arteriit:ti,ab,kw or giant cell aortitis:ti,ab,kw
- #2 cranial arterit:ti,ab,kw or "cranial arteritis":ti,ab,kw or cranial arteriit:ti,ab,kw or cranial aortitis:ti,ab,kw
- #3 "granulomatous arteritis":ti,ab,kw or granulomatous arteriit:ti,ab,kw or granulomatous aortitis:ti,ab,kw
- #4 temporal arteritis:ti,ab,kw or temporal arteriit:ti,ab,kw or temporal aortiti:ti,ab,kw or temporal aortitis:ti,ab,kw
- #5 large vessel vasculit:ti,ab,kw or large vessel vasculitis:ti,ab,kw or large vessel arterit:ti,ab,kw or large vessel arteritis:ti,ab,kw
- #6 large-vessel vasculit:ti,ab,kw or large-vessel vasculitis:ti,ab,kw or large-vessel arterit:ti,ab,kw or large-vessel arteritis:ti,ab,kw
- #7 gca:ti,ab,kw
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 - I alt 240 referencer
- #9 tocilizumab
- #10 roactemra
- #11 actemra
- #12 #9 or #10 or #11 I alt 518 Referencer
- #13 #8 and #12

Resultat – 33 referencer

Appendix 2. Excel Sheet used for calculation of estimated absolute differences in effect

Based on Andreas Habicht Medicinsk statistisk, Munksgaard 2017 and Martin J Gardner et al., Statistics with Confidence, BMJ 1989

| Parameter | Input fra publikation | | | | | | | | Mellemlregning | | | | Resultat | | | | | |
|---------------------|---|-----|--------------|-------------|-------------|----|--------------|-------------|----------------|-------|-----------|--------|--------------------------------|--------------|------------|----------------|----------------------------|---------|
| Absolut effekt | Behandling A | | | | Kontrol | | | | Behandling A | | Kontrol | | Forskel (Behandling A-kontrol) | | | | | |
| Median OS (måneder) | Median/mean | N | Nedre 95% CI | Øvre 95% CI | Median/mean | N | Nedre 95% CI | Øvre 95% CI | Varians | SE | Varians | SE | SE af forskellen | Nedre 95% CI | Øvre 95%CI | Test størrelse | P-værdi (H0=ingen forskel) | |
| Hvis N haves | 1862 | 100 | 1582 | 1942 | 3818 | 51 | 2818 | 4426 | 8229,37 | 90,72 | 160229,64 | 400,29 | -1956,00 | 410,44 | -2767,03 | -1144,97 | -4,77 | #NUM! |
| Hvis N IKKE haves | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | #DIV/0! | #DIV/0! |
| Input | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ændres ikke | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ændres ikke | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reference: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Andreas Habicht, Medicinsk statistisk, Munksgaard 2017 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Martin J Gardner et al., Statistics with Confidence, BMJ 1989 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Appendix 3 Listing of all adverse events in the GiACTA study

The following listings are taken from the clinicaltrials.gov [9]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01791153?term=01791153§=X40156#othr>

| | |
|-------------------------------|-------------------|
| Time Frame | Up to 52 weeks |
| Additional Description | Safety population |

Reporting Groups

| | Description |
|--|---|
| Part 1: Tocilizumab qw + 26 Weeks Prednisone Taper | Participants received tocilizumab at a dose of 162 mg as SC injection qw up to 52 weeks along with prednisone and/or prednisone placebo according to the protocol-defined schedule. Participants received prednisone tapering oral daily doses during the first 26 weeks and prednisone placebo from Week 26 up to Week 52. |
| Part 1: Tocilizumab q2w + 26 Weeks Prednisone Taper | Participants received tocilizumab at a dose of 162 mg as SC injection q2w (and tocilizumab placebo q2w starting from Week 2) up to 52 weeks along with prednisone and/or prednisone placebo according to the protocol-defined schedule. Participants received prednisone tapering oral daily doses during the first 26 weeks and prednisone placebo from Week 26 up to Week 52. |
| Part 1: Placebo + 26 Weeks Prednisone Taper | Participants received tocilizumab placebo as SC injection qw up to 52 weeks along with prednisone and/or prednisone placebo according to the protocol-defined schedule. Participants received prednisone tapering oral daily doses during the first 26 weeks and prednisone placebo from Week 26 up to Week 52. |
| Part 1: Placebo + 52 Weeks Prednisone Taper | Participants received tocilizumab placebo as SC injection qw up to 52 weeks along with prednisone and/or prednisone placebo according to the protocol-defined schedule. Participants received prednisone tapering oral daily doses for 52 weeks. |

Serious Adverse Events

| | Part 1: Tocilizumab qw + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Tocilizumab q2w + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Placebo + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Placebo + 52 Weeks Prednisone Taper |
|--|---|--|--|--|
| Total, Serious Adverse Events | | | | |
| # participants affected / at risk | 15/100 (15.00%) | 7/49 (14.29%) | 11/50 (22.00%) | 13/51 (25.49%) |
| Cardiac disorders | | | | |
| Aortic valve stenosis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Cardiac failure * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Cardiac failure chronic * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Supraventricular tachycardia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Tachyarrhythmia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Eye disorders | | | | |
| Glaucoma * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Cataract * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Gastritis erosive * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Stomatitis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Diarrhoea * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Immune system disorders | | | | |
| Drug hypersensitivity * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Hypersensitivity * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Infections and infestations | | | | |
| Erysipelas * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Pneumonia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Gastroenteritis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 2/51 (3.92%) |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Genital herpes zoster *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Herpes zoster *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Respiratory tract infection *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Cellulitis *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Chronic sinusitis *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Pneumonia haemophilus *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Pyelonephritis *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Urinary tract infection *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Urosepsis *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Cholangitis infective *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |

| | | | | |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Injury, poisoning and procedural complications | | | | |
| Postoperative wound complication * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Alcohol poisoning * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Laceration * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Tendon rupture * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Meniscus injury * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Investigations | | | | |
| Hepatic enzyme increased * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Hypokalaemia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Hyponatraemia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| | | | | |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | |
| Arthralgia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Fibromyalgia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Osteoarthritis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Tendon pain * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | |
| Breast cancer * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Malignant melanoma * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Ovarian adenoma * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Nervous system disorders | | | | |
| Paraesthesia * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Syncope * 1 | | | | |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Transient ischaemic attack *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Headache *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Thrombotic stroke *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Psychiatric disorders | | | | |
| Anxiety *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Stress *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | |
| Nasal inflammation *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Oropharyngeal pain *1 | | | | |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Asthma * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Dyspnoea exertional * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Pleural effusion * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Pulmonary embolism * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Dyspnoea * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Vascular disorders | | | | |
| Hypertension * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Temporal arteritis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 1/49 (2.04%) | 1/50 (2.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Deep vein thrombosis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Hypertensive crisis * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 0/49 (0.00%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Dry gangrene * 1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |

* Events were collected by non-systematic assessment

1 Term from vocabulary, MedDRA v19.0

Other Adverse Events

Other Adverse Events

| | Part 1: Tocilizumab qw + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Tocilizumab q2w + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Placebo + 26 Weeks Prednisone Taper | Part 1: Placebo + 52 Weeks Prednisone Taper |
|--|---|--|--|--|
| Total, Other (not including serious) Adverse Events | | | | |
| # participants affected / at risk | 87/100 (87.00%) | 44/49 (89.80%) | 47/50 (94.00%) | 44/51 (86.27%) |
| Cardiac disorders | | | | |
| Palpitations *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 2/49 (4.08%) | 4/50 (8.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Ear and labyrinth disorders | | | | |
| Vertigo *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 1/49 (2.04%) | 3/50 (6.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Eye disorders | | | | |
| Cataract *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 5/100 (5.00%) | 1/49 (2.04%) | 3/50 (6.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Dry eye *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 3/49 (6.12%) | 1/50 (2.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Abdominal pain upper *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 3/49 (6.12%) | 3/50 (6.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Constipation *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 1/49 (2.04%) | 3/50 (6.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Diarrhoea *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 12/100 (12.00%) | 3/49 (6.12%) | 8/50 (16.00%) | 5/51 (9.80%) |
| Dyspepsia *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 4/50 (8.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Nausea *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 8/100 (8.00%) | 2/49 (4.08%) | 5/50 (10.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Vomiting *1 | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 2/49 (4.08%) | 2/50 (4.00%) | 3/51 (5.88%) |

| | | | | |
|---|-----------------|----------------|---------------|----------------|
| General disorders | | | | |
| Asthenia ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 5/100 (5.00%) | 3/49 (6.12%) | 5/50 (10.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Fatigue ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 8/100 (8.00%) | 5/49 (10.20%) | 8/50 (16.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Non-cardiac chest pain ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 2/49 (4.08%) | 1/50 (2.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Oedema peripheral ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 16/100 (16.00%) | 12/49 (24.49%) | 8/50 (16.00%) | 6/51 (11.76%) |
| Infections and infestations | | | | |
| Bronchitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 8/100 (8.00%) | 4/49 (8.16%) | 5/50 (10.00%) | 5/51 (9.80%) |
| Conjunctivitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 1/49 (2.04%) | 4/50 (8.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Cystitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 7/100 (7.00%) | 0/49 (0.00%) | 2/50 (4.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Gastroenteritis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 4/49 (8.16%) | 4/50 (8.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Nasopharyngitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 29/100 (29.00%) | 12/49 (24.49%) | 9/50 (18.00%) | 13/51 (25.49%) |
| Oral herpes ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 5/49 (10.20%) | 3/50 (6.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Pharyngitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 0/49 (0.00%) | 1/50 (2.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Rhinitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 6/100 (6.00%) | 4/49 (8.16%) | 2/50 (4.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Sinusitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 4/49 (8.16%) | 1/50 (2.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Upper respiratory tract infection ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 10/100 (10.00%) | 6/49 (12.24%) | 5/50 (10.00%) | 7/51 (13.73%) |

| | | | | |
|--|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Urinary tract infection ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 10/100 (10.00%) | 4/49 (8.16%) | 2/50 (4.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | | |
| Fall ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 7/100 (7.00%) | 2/49 (4.08%) | 2/50 (4.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Investigations | | | | |
| Alanine aminotransferase increased ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 5/100 (5.00%) | 2/49 (4.08%) | 2/50 (4.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Hypercholesterolaemia ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 3/49 (6.12%) | 0/50 (0.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | |
| Arthralgia ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 13/100 (13.00%) | 8/49 (16.33%) | 10/50 (20.00%) | 8/51 (15.69%) |
| Back pain ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 14/100 (14.00%) | 7/49 (14.29%) | 7/50 (14.00%) | 10/51 (19.61%) |
| Bursitis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 4/49 (8.16%) | 2/50 (4.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Muscle spasms ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 6/49 (12.24%) | 6/50 (12.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Musculoskeletal pain ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 12/100 (12.00%) | 6/49 (12.24%) | 5/50 (10.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Myalgia ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 9/100 (9.00%) | 4/49 (8.16%) | 4/50 (8.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Neck pain ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 6/100 (6.00%) | 1/49 (2.04%) | 2/50 (4.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Osteoarthritis ¹ | | | | |
| # participants affected / at risk | 7/100 (7.00%) | 2/49 (4.08%) | 3/50 (6.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Pain in extremity ¹ | | | | |

| | | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| # participants affected / at risk | 8/100 (8.00%) | 5/49 (10.20%) | 5/50 (10.00%) | 5/51 (9.80%) |
| Nervous system disorders | | | | |
| Dizziness *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 6/100 (6.00%) | 10/49 (20.41%) | 6/50 (12.00%) | 8/51 (15.69%) |
| Headache *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 27/100 (27.00%) | 10/49 (20.41%) | 16/50 (32.00%) | 12/51 (23.53%) |
| Paraesthesia *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 2/49 (4.08%) | 4/50 (8.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Tremor *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 0/49 (0.00%) | 3/50 (6.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Psychiatric disorders | | | | |
| Anxiety *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 1/49 (2.04%) | 6/50 (12.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Depression *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 2/49 (4.08%) | 3/50 (6.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Insomnia *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 4/100 (4.00%) | 1/49 (2.04%) | 4/50 (8.00%) | 4/51 (7.84%) |
| Sleep disorder *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 3/49 (6.12%) | 1/50 (2.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | |
| Cough *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 6/100 (6.00%) | 3/49 (6.12%) | 7/50 (14.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Dyspnoea *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 3/49 (6.12%) | 1/50 (2.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Dyspnoea exertional *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 0/49 (0.00%) | 3/50 (6.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Epistaxis *† | | | | |
| # participants affected / at risk | 3/100 (3.00%) | 1/49 (2.04%) | 4/50 (8.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Oropharyngeal pain *† | | | | |

| | | | | |
|---|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| # participants affected / at risk | 7/100 (7.00%) | 4/49 (8.16%) | 4/50 (8.00%) | 8/51 (15.69%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | |
| Alopecia ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 5/100 (5.00%) | 7/49 (14.29%) | 3/50 (6.00%) | 5/51 (9.80%) |
| Dry skin ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 3/49 (6.12%) | 0/50 (0.00%) | 0/51 (0.00%) |
| Ecchymosis ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 0/100 (0.00%) | 2/49 (4.08%) | 1/50 (2.00%) | 3/51 (5.88%) |
| Night sweats ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 1/100 (1.00%) | 3/49 (6.12%) | 1/50 (2.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Pruritus ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 2/100 (2.00%) | 4/49 (8.16%) | 1/50 (2.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Rash ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 7/100 (7.00%) | 5/49 (10.20%) | 4/50 (8.00%) | 2/51 (3.92%) |
| Vascular disorders | | | | |
| Haematoma ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 5/100 (5.00%) | 3/49 (6.12%) | 3/50 (6.00%) | 1/51 (1.96%) |
| Hypertension ^{* 1} | | | | |
| # participants affected / at risk | 12/100 (12.00%) | 6/49 (12.24%) | 4/50 (8.00%) | 4/51 (7.84%) |

* Events were collected by non-systematic assessment

¹ Term from vocabulary, MedDRA v19.0

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tocilizumab til behandling af kæmpecellearteritis (GCA)

| | |
|---|---|
| Handelsnavn | RoActemra |
| Generisk navn | Tocilizumab |
| Firma | Roche |
| ATC kode | L04AC07 |
| Virkningsmekanisme | Immunhæmmende middel. Rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 6 receptoren. |
| Administration/dosis | Gives subkutant, dosis på 162 mg |
| EMA Indikation | “RoActemra is indicated for the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients” |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer | 22.12.2017 22.12.2017 10917 1.0 |
| Fagudvalget og sekretariatets arbejdsgruppe | Sammensætningen findes i bilag 1 |

Indhold

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Formål..... | 4 |
| 2 | Baggrund..... | 4 |
| 2.1 | Nuværende behandling..... | 5 |
| 2.2 | Tocilizumab..... | 5 |
| 3 | Kliniske spørgsmål | 6 |
| 3.1 | Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med kæmpecellearteritis, sammenlignet med prednisolon nedtrapning?..... | 6 |
| 3.2 | Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med kæmpecellearteritis, sammenlignet med prednisolon nedtrapning?..... | 6 |
| 3.3 | Valg af effektmål..... | 6 |
| 3.3.1 | Kritiske effektmål..... | 7 |
| 3.3.2 | Vigtige effektmål | 8 |
| 3.3.3 | Mindre vigtige effektmål | 8 |
| 4 | Litteratursøgning | 9 |
| 5 | Databehandling/analyse..... | 10 |
| 6 | Andre overvejelser | 11 |
| 7 | Referencer | 11 |

Forkortelser

| | |
|-------|--|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ARR | Absolut Risiko Reduktion |
| CI | <i>Confidence Interval</i> eller Konfidensinterval |
| CRP | C-reaktivt protein |
| DRS | Dansk Reumatologisk Selskab |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EPAR | <i>EMAs Public Assessment Report</i> |
| GCA | <i>Giant Cell Arteritis</i> eller kæmpecellearteritis |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| ITT | <i>Intention To Treat</i> |
| GRADE | System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>) |
| HR | Hazard Ratio |
| MR | Magnetisk Ressonans (scanning) |
| MTX | Methotrexat |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PET | Positron Emission Tomografi (scanning) |
| PMR | Polymyalgia Rheumatica |
| RR | Relativ Risiko |
| SAE | <i>Serious Adverse Event</i> |
| UL | Ultralyd (scanning) |

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tocilizumab som standardbehandling til kæmpecellearteritis. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tocilizumab modtaget 24. juli 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tocilizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tocilizumab 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

Kæmpecellearteritis (Giant Cell Arteritis, GCA) er en systemisk inflammationssygdom, som rammer segmenter af store og mellemstore arterier. Årsagen til, at der opstår inflammation i disse blodkar kendes ikke. Sygdommen er tidligere blevet kaldt arteritis temporalis, hvilket er misvisende, da andre arterier også kan være angrebet [1]. Der ses oftest øget sænkingsreaktion og markant forhøjet koncentration af C-reaktivt protein (CRP).

Et karakteristisk symptom er hovedpine i tindingen (ved arteria temporalis), men patienterne kan også opleve smerter ved tygning, ømhed i hovedbunden, synsnedsættelse, udbredte muskelsymptomer, feber, træthed og nedsat appetit. De alvorligste komplikationer er varigt synstab og andre manifestationer af arterit, herunder i sjældne tilfælde aortaaneurisme eller nekrose af hovedbunden. GCA er tæt forbundet med polymyalgia rheumatica (PMR) med ligheder i forekomst, forløb, symptomer kliniske og parakliniske fund. Vanskeligheden af at adskille de to sygdomstilstande understreges af, at omkring halvdelen af patienter med biopsiverificeret GCA har PMR symptomer, mens 10-20 % af PMR patienter uden symptomer på GCA har forandringer forenelige med biopsiverificeret GCA. Sygdommen svinder oftest spontant i løbet af få år, og medfører en lille stigning i mortalitet [1].

GCA har en anslået incidens på omkring 25/100.000 hos personer over 50 år. GCA rammer oftere kvinder en mænd, og er mest hyppig i Skandinavien [1]. Grundet forskelle i klinisk praksis omkring diagnose er der en vis usikkerhed vedrørende dette tal.

I praksis hviler diagnosen på kliniske og parakliniske fund, herunder karakteristiske forandringer i biopsi fra arteria temporalis, fasereaktant forhøjelse og billeddiagnostiske forandringer karakteristisk for vaskulit (UL-/MR- eller PET-scanning). Der foreligger American College of Rheumatology (ACR) kriterier fra 1990, hvor tre ud af følgende fem kriterier skal være opfyldt: alder ved debut over 50 år, ny (type) hovedpine, abnorm arteria temporalis (nedsat pulsation eller ømhed), sænkingsreaktion over 50 mm og patologisk temporalbiopsi (mononukleær eller granulomatøs inflammation) [2]. I dansk klinisk praksis vil CRP oftest benyttes i stedet for sænkingsreaktion. Diagnostik er beskrevet af Dansk Reumatologisk Selskab i 2009, hvor en CRP på over 50 mg/L indgår [3].

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling er ikke kurativ, men har til formål at lindre symptomer og at forhindre varige skader, særligt synstab. Det tilstræbes at opnå remission så hurtigt som muligt og forhindre relaps af GCA. Dansk standardbehandling er højdosis kortikosteroid, og flere steroidbesparende lægemidler har været afprøvet, men benyttes ikke som standard.

Kortikosteroider

Behandlingen består af perorale kortikosteroider (i Danmark anvendes prednisolon) med varierende startdosis, oftest ca. 40-60 mg pr dag ved [3]. Nedtrapning af behandling indledes få uger efter behandlingsstart, og behandlingen varer oftest længere end et år [4]. Ved øjensymptomer gives eventuelt intravenøse kortikosteroider [5]. Behandling med prednisolon medfører adskillige bivirkninger, fysiske såvel som psykiske (herunder psykoser og depression). Hos danske patienter med GCA ses i særdeleshed en markant forøget risiko for diabetes [4].

Da behandling med prednisolon medfører markant forøget risiko for knoglebrud, gives samtidig frakturprofylakse i form af calcium + D-vitamin eller eventuelt bifosfonater. Patienterne følges og kontrolleres hyppigt under behandlingen, og symptomer samt øget sænkingsreaktion /CRP koncentration er indikatorer for sygdomsaktivitet.

Methotrexat som steroidbesparende behandling

Flere lægemidler, heriblandt forskellige biologiske, har været afprøvet i kliniske studier til patienter med GCA. En metaanalyse af 3 randomiserede studier med i alt 161 nydiagnosticerede patienter viste en moderat effekt af methotrexat (MTX) til at nedsætte antallet af relapser af GCA [6]. Patienterne, som blev behandlet med MTX fik desuden en lavere samlet dosis prednisolon. Reduktionen var gennemsnitligt på omkring 1 g, i forhold til en totaldosis på ca. 4 g for den samlede studiepopulation. I EULAR's retningslinjer fra 2009 anbefales det på denne baggrund at overveje behandling med MTX til patienter med GCA [7]. Datagrundlaget betragtes som spinkelt og den potentielle steroidbesparelse er forholdsvis lille, og af disse grunde benyttes MTX ikke som standardbehandling i dansk klinisk praksis.

2.2 Tocilizumab

Tocilizumab er et humaniseret monoklonalt antistof mod interleukin 6 (IL-6) receptorer og bruges i Danmark til andre indikationer end GCA, især reumatoid arthritis. Den immunmodulerende effekt af hæmning af IL-6 virker sygdomsmodificerende på visse sygdomme som forårsages af systemisk inflammation. Tocilizumab gives som en ugentlig subkutan injektion på 162 mg samtidig med nedtrapning af kortikosteroider [8].

Ifølge den foreløbige ansøgning og produktresumé må behandlingsvarighed over et år afhænge af symptomer, klinisk vurdering og patientpræference [8].

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

Fagudvalget ønsker at undersøge to doseringer af tocilizumab, da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning at begge doseringer er undersøgt i kliniske studier [8].

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver uge til patienter med kæmpecellearteritis, sammenlignet med prednisolon nedtrapning?

Population

Patienter diagnosticeret med GCA med biopsi og/eller billeddiagnostik.

Intervention

Tocilizumab, subkutan injektion 162 mg/uge, samt prednisolon nedtrapning i 26 uger.

Komparator

Prednisolon nedtrapning i 52 uger

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tocilizumab givet hver anden uge til patienter med kæmpecellearteritis, sammenlignet med prednisolon nedtrapning?

Population

Patienter diagnosticeret med GCA med biopsi og/eller billeddiagnostik.

Intervention

Tocilizumab, subkutan injektion 162 mg/hver anden uge, samt prednisolon nedtrapning i 26 uger

Komparator

Prednisolon nedtrapning i 52 uger

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 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 effektestimater 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.

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier) |
|---|---------------|-------------------------------------|---------------------|---|
| Dødelighed | Kritisk | Mortalitet | - | - |
| Remission efter 52 uger | Kritisk | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter | Forskel på 20 procentpoint |
| Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger | Vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Dosisreduktion i mg | Reduktion på 25 % i forhold til kontrolgruppen |
| Alvorlige bivirkninger (SAEs) | Vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter | Forskel på 5 procentpoint |
| Livskvalitet | Vigtig | Helbredsrelateret livskvalitet | | 0,5 SD |
| Alvorlige infektioner | Mindre vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | | |
| Behandlingsophør grundet uønskede hændelser | Mindre vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | | |
| Tid til første flare | Mindre Vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | | |

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). Udover de angivne opfølgningstider ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Baseret på datagrundlag oplyst i den foreløbige ansøgning vil den samlede kliniske merværdi af tocilizumab baseres på en tidshorisont på 52 uger.

3.3.1 Kritiske effektmål

Mortalitet

Dødelighed er et kritisk effektmål men fagudvalget finder ikke, det er relevant indenfor den angivne tidshorisont. Derfor ønskes ikke sammenlignende analyser på dette effektmål, men narrative beskrivelser af eventuelle dødsfald i de angivne populationer i de kliniske studier ønskes.

Remission efter 52 uger

Andelen af patienter, som opnår remission efter 52 uger anses som et kritisk effektmål. Remission defineres som fravær af symptomer og normalisering af CRP koncentration fra uge 12 til uge 52, sammen med overholdelse af en protokoldefineret nedtrapning af prednisolon [9].

Det vil være af afgørende betydning for den enkelte patient at have opnået remission efter et år. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en andel på 20 procentpoint. Denne forskel er sat således at 5 patienter skal behandles for at en patient opnår effektmålet (remission efter 52 uger), hvilket fagudvalget finder er klinisk relevant.

3.3.2 Vigtige effektmål

Akkumuleret dosis prednisolon

Ifølge et dansk register studie er den mediane akkumulerede dosis af prednisolon i det første år efter diagnosen $\geq 5,6$ g [4]. En reduktion i prednisolondosis vil være af vigtig betydning for patienterne i forhold til at undgå diabetes, frakturer og andre bivirkninger. Fagudvalget vurderer at en reduktion på en fjerdedel vil være klinisk relevant, og definerer den mindste klinisk relevante forskel på dette effektmål som en reduktion i akkumuleret dosis på 25 %. Fagudvalget gør opmærksom på, at de akkumulerede doser prednisolon som benyttes i de kliniske studier af steroidbesparende behandling af GCA ofte er lavere end hvad der benyttes i dansk klinisk praksis.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

Både GCA, behandling med prednisolon og behandling med tocilizumab kan potentielt medføre alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget ønsker derfor en oplistning over alle uønskede hændelser hos patienter som indgår i de identificerede kliniske studier. Fagudvalget betragter en forskel på 5 procentpoint mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

Livskvalitet

Fagudvalget ønsker at få data om livskvalitet målt med et generisk, velvalideret instrument, f.eks. SF-36. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standardafvigelser (SD) i forhold til baseline, og fagudvalget har derfor valgt at anvende denne [10]. Fagudvalget gør opmærksom på, at tolkningen af data for livskvalitet vanskeliggøres af kendte bivirkninger af prednisolon, deriblandt depression og eufori.

3.3.3 Mindre vigtige effektmål

Alvorlige infektioner

Fagudvalget finder, det er vigtigt for patienterne at undgå infektioner, men anser dette effektmål for at være indeholdt i det vigtige effektmål alvorlige uønskede hændelser.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget anser det for vigtigt at patienterne ikke oplever uønskede hændelser som medfører behandlingsophør, men anser dette effektmål for at være indeholdt i det vigtige effektmål alvorlige uønskede hændelser.

Tid til første flare

Fagudvalget anser det for vigtigt for patienterne at undgå flares (opblussen eller relaps af sygdom), men anser dette effektmål for at være dækket af det kritiske effektmål remission efter 52 uger.

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 skemaet nedenfor.

| | | |
|--|--|--|
| <p>[tocilizumab, RoActemra]</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>[giant cell arteritis]</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> |
|--|--|--|

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

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem tocilizumab og prednisolon. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på prednisolon.

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 fuldtekst artiklen 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 effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler 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, hovedpublikationerne 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 tilgængelig 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 standardafvigelse 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 syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at behandlingsvarighed længere end to år kræver skærpet opmærksomhed.

7 Referencer

1. Baslund B, Bek T, Hansen-Nord G SM. Kæmpecelle arteritis [internet]. Sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/kaempecelle-arteritis/>
2. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* [internet]. 2004;16(1):25–30. Tilgængelig fra: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-200401000-00006>
3. Dansk Reumatologisk Selskab. Klinisk retningslinje for Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis [internet]. 2009. Tilgængelig fra: http://www.danskreumatologiskselskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/PMR_GCA_skabelon_2009_godkendt_DRS_pdf.pdf
4. Faurischou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Obel N, Baslund B. Risk of Diabetes Mellitus among Patients Diagnosed with Giant Cell Arteritis or Granulomatosis with Polyangiitis: Comparison with the General Population. *J Rheumatol* [internet]. 2017;44(1):78–83. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.160797>
5. Lindberg M, Hørslev-petersen K. Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis. *Månedsskrift Prakt Lægegerning*. 2007;(3):77–87.
6. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2789–97.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2009;68(3):318–23. Tilgængelig fra: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2008.088351>

8. Roche. Preliminary application to The Danish Medicines Council RoACTEMRA[®] (tocilizumab). 2017;(July):1–10.
9. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2017;46(5):657–64. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.11.002>
10. 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* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>

Bilag 1

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

| <i>Titel</i> | <i>Navn</i> | <i>Udpeget af</i> |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| Overlæge, dr.med. | Ulrik Tarp | Formand, Lægevidenskabelige Selskaber |
| Overlæge, klinisk lektor | Claus Rasmussen | Region Nordjylland |
| 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>Fagudvalgs koordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen | |
| <i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Jeppe Schultz Christensen, Nicoline Kerzel Duel, Jan Odgaard Jensen, Tenna Bekker | |