

Medicinrådets vurdering af upadacitinib til behandling af kæmpecelle arteritis

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. februar 2026

Ikrafttrædelsesdato 18. februar 2026

Dokumentnummer 237857

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Upadacitinib (Rinvoq)

Indikation Upadacitinib er indiceret til behandling af kæmpecellearteritis hos voksne patienter.

Lægemiddelfirma Abbvie

ATC-kode L04AF03

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 13. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 9. januar 2026

Rådets anbefaling 18. februar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 36 uger og 1 dag (181 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af patienter med kæmpecellearteritis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Abbvie.

Kæmpecellearteritis

Kæmpecellearteritis er en systemisk inflammatorisk sygdom, der primært rammer store og mellemstore arterier. Sygdommen ses udelukkende hos personer over 50 år med en medianalder omkring 73 år. Kæmpecellearteritis karakteriseres ved inflammation i karvæggen, hvilket medfører aktivering af dendritiske celler og T-celler, hvilket fører til cytokinudskillelse og karvægsskade og potentielt iskæmiske komplikationer.

De hyppigste symptomer ved kæmpecellearteritis inkluderer hovedpine, træthed, vægttab, tyggeclaudicatio (smerter/træthed i kæben), synsforstyrrelser, hovedpine og skalpømhed. De iskæmiske komplikationer kan medføre synstab, som for nogle patienter bliver vedvarende. Et dansk kohorte-studie har vist, at dødeligheden er forhøjet i det første år efter diagnosen, hvilket delvist skyldes, at patienterne behandles med kortikosteroid og derfor er mere modtagelige overfor infektioner. Patienter har ofte været syge en del tid før diagnosen stilles, og mange udvikler derfor betydende vægttab og oplever at være afkræftede til en grad, som er hæmmende for deres hverdag.

Kæmpecellearteritis kan behandles effektivt med kortikosteroider og evt. IL-6-hæmmeren tocilizumab. Tilbagefald er dog hyppig, og kortikosteroid-behandlingen medfører betydelige gener, bivirkninger og komorbiditet. Infektioner grundet nedsat immunfunktion er hyppige og er en af de hyppigste årsager til, at patienter med kæmpecellearteritis dør.

Antallet af patienter i Danmark estimerer Medicinrådet på baggrund af middelværdien af incidensen, hvilket svarer til ca. 540 patienter om året. Heraf vil ca. 135 patienter være kandidater til behandling med upadacitinib.

Upadacitinib

Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK)-inhibitor, der hæmmer JAK1. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen i den intracellulære signalering, som igangsættes af proinflammatoriske cytokiner såsom interleukin (IL)-6 og tumor nekrosis faktor (TNF)-alfa, og som medfører aktivering af autoreaktive T-celler og aktivering af B-celler. Ved at hæmme JAK-signalering reducerer upadacitinib den inflammatoriske respons.

Den anbefalede dosis af upadacitinib er for kæmpecellearteritis 15 mg én gang dagligt, som tablet, i kombination med et kortikosteroid-nedtrapningsforløb (hen over 6 måneder) [5]. Upadacitinib bør ikke anvendes som monoterapi til behandling af sygdomsrelaps.



Nuværende behandling i Danmark

Standardbehandlingen for patienter med nydiagnosticeret kæmpecellearteritis er systemisk glukokortikoidbehandling med prednisolon, som typisk initieres med 40–60 mg dagligt. Tidlig behandling med højdosis prednisolon er afgørende for at forhindre irreversible komplikationer som blindhed. En stor andel af patienter opnår god effekt af steroidbehandling. Der anvendes rutinemæssigt nedtrapning af steroid-dosis, typisk hen over 1 år. Ca. 1/3 af patienterne opnår vedvarende effekt af den indledende behandling og kræver ikke yderligere behandling. De resterende patienter behandles enten vedvarende for at holde symptomer i ave eller oplever et eller flere tilbagefald.

For patienter, som vurderes i risiko for uacceptable bivirkninger ved kortikosteroidbehandling, eller for patienter, som ikke opnår klinisk respons, eller som oplever tilbagevenden af symptomer på trods af steroid-behandling, anvendes IL-6-hæmmeren tocilizumab. Ud fra klinisk erfaring anvendes tocilizumab til ca. 25 % af den samlede patientgruppe (nydiagnosticerede + patienter med tilbagefald), svarende til at 135 patienter opstarter behandling med tocilizumab årligt.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering baserer sig på en indirekte sammenligning med tocilizumab, forankret igennem en fælles komparator (placebo i kombination med kortikosteroidbehandling hen over ét år), hvor der ikke er korrigeret for forskelle i baselinekarakteristika. I dansk klinisk praksis anvendes tocilizumab primært til patienter, der har tilbagefald af sygdommen. Virksomhedens komparative analyse er foretaget på ITT-populationen, der hovedsagelig består af nydiagnosticerede patienter (ca. 70 % af studie-population), men også inkluderer patienter med tilbagefald (ca. 30 %). Medicinrådet accepterer, at virksomheden sammenligner effekten af upadacitinib med tocilizumab til den samlede patientpopulation. Medicinrådets anbefaling vedr. tocilizumab er gældende for hele patientpopulationen, og både nydiagnosticerede patienter samt patienter med tilbagefald forventes at respondere på behandling.

44,5 % af patienterne i upadacitinib-armen opnåede vedvarende klinisk remission, mens dette var tilfældet for 50 % af patienterne i tocilizumab-armen. Den komparative analyse viser ikke statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, der opnår klinisk remission med upadacitinib sammenlignet med tocilizumab, odds ratio 0,9 (95% KI 0,6; 1,3). En subgruppe-analyse fra SELECT-GCA viser, at både nydiagnosticerede patienter samt patienter med tilbagefald ved opstart af behandling med upadacitinib opnår effekt af lægemidlet. Upadacitinib reducerer effektivt dosen af kortikosteroid, men det kan på det foreliggende datagrundlag ikke vurderes, om effekten på dette effektmål er forskellig fra tocilizumabs effekt.

Upadacitinib er en JAK-hæmmer, og de sjældne alvorlige bivirkninger såsom malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner og venøs tromboemboli, som EMA har opmærksomhed på, er også relevant i forbindelse med brug af upadacitinib til kæmpecellearteritis. Tocilizumab er en IL6-hæmmer, og der er ikke samme opmærksomhed i forbindelse med de nævnte bivirkninger ved denne klasse af lægemidler.



Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af upadacitinib i stedet for tocilizumab til behandling af kæmpecellearteritis. Analysen er en omkostningsminimeringsanalyse uden ligeværdighed, da Medicinrådet ikke vurderer, at lægemidlerne er klinisk ligeværdige baseret på forskellen i sikkerhedsprofilen. Medicinrådet vurderer stadigvæk, at en omkostningsminimeringsanalyse er mest retvisende fremfor en cost-utility-analyse, da de to lægemidler vurderes at være klinisk ligeværdige i forhold til effekt.

Medicinrådets analyse inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger, da øvrige hospitals- og patientomkostninger vurderes at være sammenlignelige for de to behandlinger. Lægemiddelomkostningerne beregnes hen over en toårig periode på baggrund af de to lægemidlers SMPC og forløbsdata fra et dansk real-world-evidence studie.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem upadacitinib og tocilizumab er [REDACTED] DKK hen over en toårig periode. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Upadacitinib	Tocilizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger hen over en toårig periode	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådet vurderer, at der kun er mindre usikkerheder i den sundhedsøkonomiske vurdering. Analysens resultat er bl.a. robust overfor ændringer i dosis af tocilizumab.

Budgetkonsekvenser

De estimerede budgetkonsekvenser er stabile efter år 2 og estimeres at være [REDACTED] DKK i år 5. Der er dog væsentlig usikkerhed forbundet med estimeringen af patientantallet, samt hvor stort et markedsoptag upadacitinib får ved en eventuel anbefaling. Markedsoptaget er usikkert, da JAK-hæmmere ikke bør anvendes til patienter over 65 år. Dog er der forskelle i bivirkningsprofilen og visse komorbiditeter, som kan betyde, at upadacitinib vælges fremfor tocilizumab til en mindre patientgruppe.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Kæmpecellearteritis	10
1.3	Upadacitinib	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.1	Kliniske studier	15
2.1.1	SELECT-GCA.....	16
2.1.2	GiACTA	17
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.2.1	Population.....	19
2.2.2	Intervention	20
2.2.3	Komparator	20
2.2.4	Effektmål	21
2.3	Sammenligning af effekt	23
2.3.1	Analysemetode	23
2.3.2	Oversigt over effektestimater	24
2.3.3	Andel der opnår klinisk remission, 52 uger.....	25
2.3.4	Andel der opnår komplet klinisk remission, 52 uger	26
2.3.5	Andel patienter, der oplever tilbagefald efter 52 uger.....	27
2.3.6	Kumulativ kortikosteroiddosis	28
2.3.7	Livskvalitet målt ved SF-36 PCS (physical component score).....	30
2.4	Sammenligning af sikkerhed	31
2.5	Konklusion vedr. klinisk effekt	34
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	34
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	35
4.1	Grundantagelser	35
4.2	Model.....	35
4.3	Omkostninger	37
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	37
4.3.2	Administrationsomkostninger	38
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	38
4.3.4	Patientomkostninger	39
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	40
4.5	Resultater.....	40
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	40
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	40



4.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	42
4.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
5.	Budgetkonsekvenser	42
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	42
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	43
6.	Referencer	44
7.	Sammensætning af fagudvalg	46
8.	Versionslog	47
9.	Bilag.....	48



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 46.



Begreber og forkortelser

CRP:	<i>c-reactive protein</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESR:	<i>Erythrocyte sedimentations rate</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	<i>Interleukin</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus kinase
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PMR:	polymyalgia rheumatica
PP:	<i>Per protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF:	<i>Tumor nekrosis faktor</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af patienter med kæmpecellearteritis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Abbvie.

Abbvie fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 14. april 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kæmpecellearteritis

Kæmpecellearteritis er en systemisk inflammatorisk sygdom, hvor der opstår inflammation primært i store og mellemstore arterier. Sygdommen ses udelukkende hos personer over 50 år, med en medianalder omkring 73 år [1].

Kæmpecellearteritis er den hyppigste form for systemisk vaskulitis (inflammation i blodkarrene) og karakteriseres ved granulomatøs inflammation med kæmpeceller i karvæggen. Vaskulitis medfører reduceret blodgennemstrømning og kan dermed lede til utilstrækkelig tilstrømning af ilt og næringsstoffer hvormed der opstår celle- og vævsdød. Kæmpeceller opstår som reaktion på inflammationen ved at makrofager fusioner til store celler med flere cellekerner. Den patofysiologiske mekanisme involverer aktivering af dendritiske celler og T-celler, hvilket fører til cytokinudskillelse og karvægsskade.

Kæmpecellearteritis kan opdeles i to subtyper, afhængig af, om det er de kranieelle arterier eller aorta med forgreninger, der er hårdest ramt. De to subtyper kan medføre forskellige symptombilleder og risici, men mange symptomer er ens for begge subtyper og behandlingsalgoritmen adskiller sig ikke [2]. De hyppigste symptomer inkluderer hovedpine, træthed, væggtab, tyggeclaudicatio (smerter/træthed i kæben), synsforstyrrelser, hovedpine og skalpømhed. De iskæmiske komplikationer kan medføre synstab [1], som oftest er vedvarende. Et dansk kohorte-studie har vist, at dødeligheden er forhøjet i det første år efter diagnosen, hvilket delvist skyldes at patienterne behandles med kortikosteroid [3]. En del patienter oplever betydelige uspecifikke symptomer, og en del patienter har været syge en del tid før diagnosen stilles. Nogle har derfor udviklet betydende væggtab og oplever at være afkræftede til en grad, som er hæmmende for deres hverdag.

Diagnosen stilles baseret på kliniske symptomer med støtte fra forhøjet CRP og billeddiagnostik (ultralyd, PET-CT) og temporal-arteriebiopsi [1,2].



Op til 40 % af patienter med kæmpecellearteritis har samtidig polymyalgia rheumatica (PMR), som er en tilstand, hvor inflammation medfører stivhed og smerter i nakke, skuldre samt lår og lænd [4]. En mindre andel af patienter med PMR har samtidig kæmpecellearteritis [1]. PMR behandles ligesom kæmpecellearteritis med kortikosteroider.

Kæmpecellearteritis kan behandles effektivt med kortikosteroider og evt. IL-6-hæmmeren tocilizumab. IL-6 er et signalstof, som er vigtigt for signalering mellem celler i immunforsvaret, og ved at hæmme IL-6 bremses den kaskade, som fører til inflammation, se afsnit 1.4. Herved mindskes størstedelen af patienternes symptomer. Tilbagefald er dog hyppigt og kortikosteroid-behandlingen medfører betydelige gener, bivirkninger og komorbiditet. Infektioner grundet nedsat immunfunktion er hyppige og er en af de hyppigste årsager til, at patienter med kæmpecellearteritis dør [3,5]. Patienter med tilbagefald har hyppige opfølgninger for at titrere behandlingen og opnå effekt heraf.

Incidensen blandt >50-årige er 19-25/100.000, hvilket i Danmark svarer til imellem 460 og 610 patienter¹. Baseret på middelværdien af incidensen, vurderer Medicinrådet at der er ca. 540 patienter om året. Se afsnit 1.4 for estimat, vedr. antal af patienter, som tages i betragtning til behandling med upadacitinib.

1.3 Upadacitinib

Upadacitinib (Rinvoq) er indiceret til behandling af kæmpecellearteritis hos voksne patienter. Upadacitinib er en selektiv Janus kinase (JAK)-inhibitor, der hæmmer JAK1. JAK spiller en vigtig rolle i betændelsesprocessen i den intracellulære signalering som igangsættes af proinflammatoriske cytokiner såsom interleukin (IL)-6 og tumor nekrosis faktor (TNF) α og som medfører aktivering af autoreaktive T-celler og aktivering af B-celler. Ved at hæmme JAK-signalering reducerer upadacitinib det inflammatoriske respons.

Den anbefalede dosis af upadacitinib er for kæmpecellearteritis 15 mg én gang dagligt, som tablet, i kombination med et kortikosteroid-nedtrapningsforløb (hen over 6 måneder) [5]. Upadacitinib bør ikke anvendes som monoterapi til behandling af sygdomsrelaps.

Upadacitinib er også EMA godkendt til atopisk eksem, psoriasisartrit, kronisk leddegigt, ankyloserende spondylitis, Crohns, colitis ulcerosa og non-radiografisk aksial spondylarthritis [5].

Medicinrådet har anbefalet upadacitinib til psoriasisartrit, moderat til svær atopisk eksem, kronisk leddegigt, colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se Medicinrådets hjemmeside).

¹ Baseret på befolkningstal over 50, fra Statistiskbanken [6]



Medicinerådet har ikke anbefalet upadacitinib til non-radiografisk aksial spondylarthritis (se Medicinerådets hjemmeside).

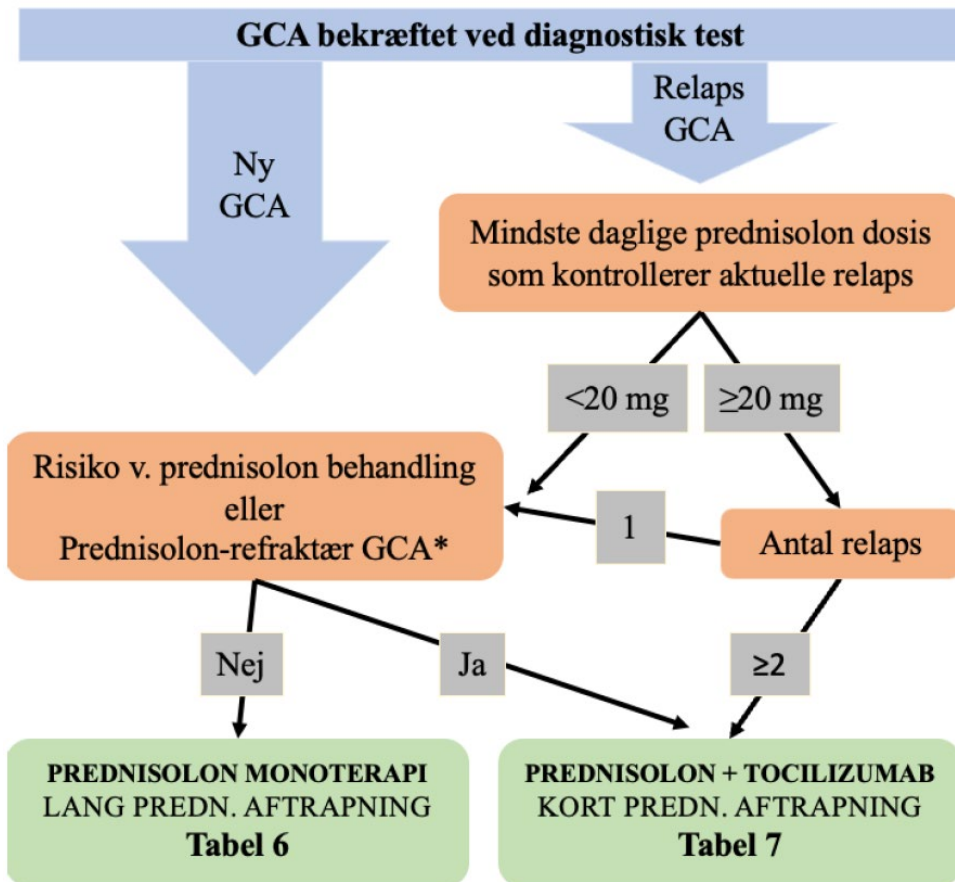
1.4 Nuværende behandling

Standardbehandlingen for patienter med nydiagnosticeret kæmpecellearteritis er systemisk glukokortikoidbehandling med prednisolon, som typisk initieres med 40–60 mg dagligt [2]. Tidlig behandling med højdosis prednisolon er afgørende for at forhindre irreversible komplikationer som blindhed [1]. En stor andel af patienter opnår god effekt af steroidbehandling. Der anvendes rutinemæssigt nedtrapning af steroid-dosis, typisk hen over 1 år, se Figur 9-1 i bilag. Nedtrapningen afhænger dog af klinisk respons som monitoreres ved patientens CRP-niveauer samt symptomer. Jf. klinisk erfaring, opnår ca. 1/3 del af patienterne, vedvarende effekt af den indledende behandling. De resterende patienter, behandles enten vedvarende for at holde symptomer i ave eller oplever et eller flere tilbagefald.

For patienter, som vurderes i risiko for uacceptable bivirkninger ved kortikosteroidbehandling, eller for patienter som ikke opnår klinisk respons eller som oplever tilbagevenden af symptomer på trods af steroid-behandling, anvendes IL-6 hæmmeren tocilizumab [2]². Klinisk respons monitoreres primært ved at følge patienternes symptomer, da tocilizumab medfører at CRP-niveauet falder, uanset om der opnås fuldt respons på behandlingen.

Behandlingsalgoritmen er vist i Figur 1-1, jf. den kliniske retningslinje [2].

² Tocilizumab og upadacitinib, administreres ved opstart altid sammen med prednisolon. Disse behandlinger kan reducere dosis af kortikosteroid.



Figur 1-1. Overblik over behandlingsalgoritme jf. de kliniske retningslinjer

Medicinerådet estimerer, at ca. 10 % af nydiagnosticerede patienter opstarter behandling med tocilizumab. Det er svært at estimere, hvor stor en andel af patienter med tilbagefald, der behandles med tocilizumab. Dette skyldes, at en del patienter ved tilbagefald opstartes på højere dosis af kortikosteroid igen, fremfor at opstarte tocilizumab.

Jf. klinisk erfaring anvendes tocilizumab til ca. 25 % af den samlede patientgruppe (nydiagnosticerede + patienter med tilbagefald), svarende til at 135 patienter opstarter behandling med tocilizumab årligt. Jf. en dansk retrospektiv opgørelse, er tilbagefald ligeledes hyppigt under/efter tocilizumab-behandling (hhv. 20 % og 46 %) [7].

Patienter, som modtager tocilizumab i dansk klinisk praksis opstartes med dosering hver anden uge [2] .



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Virksomheden har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere kliniske studier for relevante komparatorer. Virksomheden har identificeret ét klinisk studie, GiACTA, der undersøger effekten af tocilizumab.

Virksomheden har ekskluderet observationelle studier, herunder en del studier der beskriver tilbagefaldsraten ved behandling med tocilizumab efter 52 uger, dvs. efter opnåelse af klinisk remission. Medicinrådet anvender et observationelt studie fra en dansk patientpopulation til at belyse tilbagefaldsraten for tocilizumab i dansk kontekst.



2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2-1. Inkluderede studier, som ligger til grund for den komparative analyse af upadacitinib og tocilizumab

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SELECT-GCA [NCT03725202]	Patienter med kæmpecellearteritis, nydiagnosticerede samt patienter med tilbagefald.	Upadacitinib i kombination med kortikosteroid	Kortikosteroid	Primære effekt mål: Remission ved 52 uger. Sekundære effekt mål: komplet remission ved 52 uger, andel patienter der får tilbagefald, kumulativ kortikosteroiddosis, tid til første sygdomstilbagefald, livskvalitet målt ved SF-36, FACIT-fatigue og EQ-5D Opfølgningstid, del 1: 52 uger Opfølgningstid, del 2: 52 uger	Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som antager sammenlignelig effekt og sikkerhed. Derfor indgår der ingen effektestimater.
GiACTA [NCT01791153]	Patienter med kæmpecellearteritis, nydiagnosticerede samt patienter med tilbagefald.	Tocilizumab i kombination med kortikosteroid	Kortikosteroid	Primære effekt mål: Remission ved 52 uger. Sekundære effekt mål: kumulativ kortikosteroid dosis, tid til første sygdomstilbagefald, livskvalitet målt ved SF-36 Opfølgningstid, del 1: 52 uger Opfølgningstid, del 2: 104 uger	Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som antager sammenlignelig effekt og sikkerhed. Derfor indgår der ingen effektestimater.

Begge kliniske studier er designet med to separate randomiserede dele. Den første del med en opfølgningstid på 52 uger. I SELECT-GCA-re-randomiseres de patienter, som har opnået klinisk remission i del 1 og der følger endnu en opfølgningsperiode på 52 uger (del 2). Den nuværende publikation inkluderer udelukkende data for del 1. Der forventes opfølgende publikationer med resultater fra del 2. I GiACTA følger en ublindt open-label-extension del, efter den randomiserede fase – data fra den ublindede opfølgning er inkluderet i EMAs EPAR.



2.1.1 SELECT-GCA

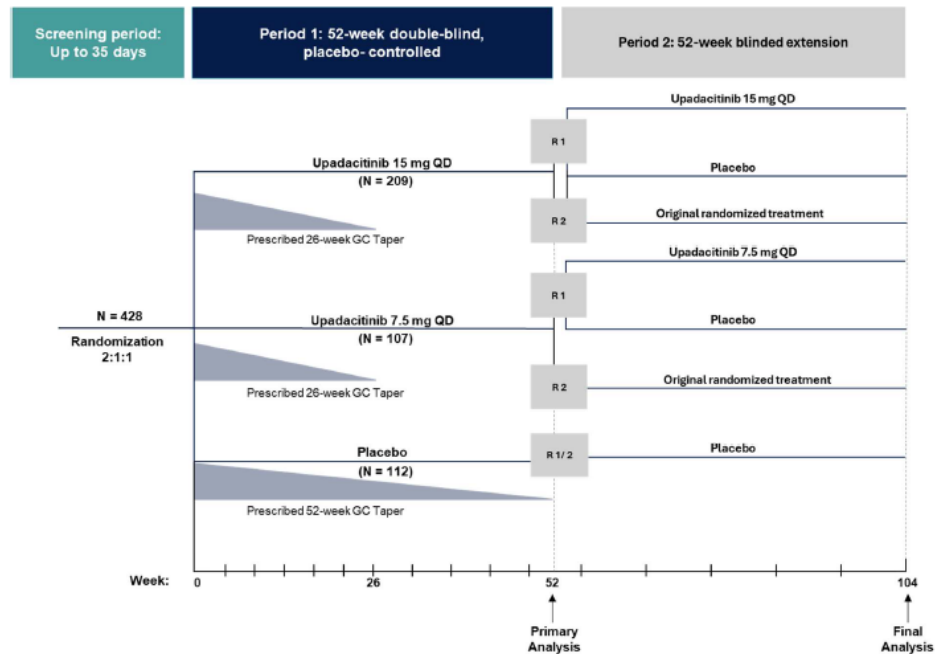
SELECT-GCA er et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af upadacitinib (en selektiv JAK1-hæmmer) hos patienter med kæmpecellearteritis. Patienterne var ≥ 50 år og havde aktiv kæmpecellearteritis inden for 8 uger før baseline. Diagnosen blev stillet enten ved temporal-arteriebiopsi eller billeddiagnostik. Studiet inkluderede både nydiagnosticerede patienter, samt patienter der havde fået tilbagefald under/efter aktiv behandling. Studiet blev udført på 172 lokationer (53 beliggende i USA) (100 centre) i 24 lande.

I alt blev 428 patienter randomiseret i forholdet 2:1:1 til tre grupper:

- Upadacitinib 15 mg dagligt + 26-ugers glukokortikoid: 209 patienter
- Upadacitinib 7,5 mg dagligt + 26-ugers glukokortikoid: 107 patienter
- Placebo + 52-ugers glukokortikoid: 112 patienter

Studiet var delt i to opfølgingsperioder: den første blindede del havde en varighed på 52 uger. Den efterfølgende studiedel var ligeledes blindet med en varighed af 52 uger, men kun patienter, som havde opnået remission i ≥ 24 uger op til uge 52, blev inkluderet i den opfølgende studiedel. Patienter der opfyldte dette kriterie og havde modtaget upadacitinib, blev re-randomiseret 2:1 til hhv. upadacitinib 15 mg eller placebo. Patienter der havde modtaget placebo, fortsatte i placebo-armen.

Blinding af kortikosteroid-dosis blev først foretaget efter at dosis var under 20 mg.



Figur 2-1. Studiedesign SELECT-GCA. R1: patienter, der havde vedvarende respons i minimum 24 uger inden uge 52, og R2 indikerer patienter, som havde remission ved uge 52, men ikke havde opnået 24 ugers remission

2.1.2 GiACTA

GiACTA-studiet er et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3- studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af IL-6-receptorhæmmeren tocilizumab for patienter med kæmpecellearteritis. Patienterne var ≥ 50 år og havde aktiv kæmpecellearteritis inden for 6 uger før baseline. Diagnosen blev stillet enten ved temporal-arteriebiopsi eller billeddiagnostik. Studiet inkluderede både nydiagnosticerede patienter, samt patienter der havde fået tilbagefald under/efter aktiv behandling. Studiet blev udført på 78 lokationer (14 beliggende i USA) i 14 lande.

I alt blev 251 patienter inkluderet og randomiseret i forholdet 2:1:1:1 til fire grupper:

- Tocilizumab ugentligt + 26-ugers prednisolon: 100 patienter
- Tocilizumab hver anden uge + 26-ugers prednisolon: 50 patienter
- Placebo + 26-ugers prednisolon: 50 patienter
- Placebo + 52-ugers prednisolon: 51 patienter

Studiet var stratificeret på dosis af opstarts-kortikosteroid (≤ 30 mg og > 30 mg).

Studiet var delt i to opfølgingsperioder: den første blindede del, havde en varighed på 52 uger. Blinding af kortikosteroid-dosis blev først foretaget efter at dosis var under 20 mg. Anden del var open-label med en opfølgningstid på 104 uger.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med kæmpecelle-arteritis. Analysen er foretaget på ITT-populationen, som inkluderer både nydiagnosticerede patienter og patienter med tilbagefald	I dansk klinisk praksis anvendes tocilizumab primært til patienter, der har tilbagefald af sygdommen. Medicinrådet accepterer, at virksomhedens komparative analyse er foretaget på ITT-populationen der primært består af nydiagnosticerede patienter.	Den sundhedsøkonomiske analyse, er en omkostningsminimeringsanalyse som kun inkluderer lægemiddel- og administrationsomkostninger.
Intervention	Upadacitinib i kombination med kortikosteroid	Upadacitinib forventes i dansk klinisk praksis administreret jf. produktresumet. Kortikosteroiddoseringen er formentlig lavere end forventet for dansk klinisk praksis.	Upadacitinib i den sundhedsøkonomiske analyse følger produktresumet.
Komparator	Virksomheden har valgt at sammenligne effekten af upadacitinib med tocilizumab.	Tocilizumab anvendes i dansk klinisk praksis kun til patienter, som ikke tåler kortikosteroid eller har fået tilbagefald under eller efter endt kortikosteroidbehandling Medicinrådet vurderer, at tocilizumab er den relevante komparator, da kortikosteroid fortsat vil være standardbehandling for patienter med nydiagnosticeret kæmpecellearteritis.	
Effektmål	Remission ved 52 uger, komplet remission ved 52 uger, andel patienter der får tilbagefald, kumulativ kortikosteroid dosis, tid til første sygdomstilbagefald, livskvalitet målt ved SF-36, FACIT-fatigue	Medicinrådet anvender følgende effektmål i vurderingen af upadacitinibs effekt: Remission ved 52 uger, komplet klinisk remission ved 52 uger, andel patienter der får tilbagefald, kumulativ kortikosteroid dosis, livskvalitet målt ved SF-36	



2.2.1 Population

Tabel 2-3. Oversigt over baselinekarakteristika

Studie	GiACTA		SELECT-GCA	
	TCZ doseret ugentligt	52Wk kortikosteroid	UPA 15	52Wk kortikosteroid
N	100	51	209	112
Gennemsnitlig alder; år (SE)	69,5 (0,9)	67,8 (1,1)	70,8 (0,5)	71,6 (0,7)
Andel kvinder (%)	78,0	72,5	74,6	68,8
Baseline kortikosteroiddosis, mg (SD)	30 (NA)	30 (NA)	34,6 (12,7)	34,6 (11,9)
Andel patienter, med samtidig PMR (%)	59,0	68,6	52,2	61,6
Andel af patienter, kranial kæmpecellearterit, %	78,0	78,4	92,8	83,9
Andel af patienter, nydiagnosticeret %	47,0	45,1	70,8	67,9
Andel af patienter, med tilbagefald%	53,0	54,9	29,2	32,1
Varighed af GCA, for patienter med tilbagefald, dage (SD)	NA	NA	664,9 (687,5)	665,7 (816,3)
Baseline CRP, mg/ml (SD)	NA	NA	0,24 (0,02– 10,10)	0,23 (0,02– 5,83)
Baseline ESR, mm/time (SD)	24,6 (18,7)	24,2 (18,2)	19,5 (17,5)	21,7 (25,5)
Andel patienter med synspåvirkning, % (SD)	NA	NA	20 (9,6)	22 (19,6)



Ansøger har oplyst om patienternes komorbiditeter ved opstart af SELECT-GCA, fra den samlede patientpopulation. Ca. 26 % havde knogleskørhed, ca. 50 % hypertension, ca. 14 % havde forhøjet kolesterol.

Patientpopulationerne i SELECT-GCA svarer overordnet til den danske patientpopulation ift. alder og kønsfordeling og er repræsentativ ift. den danske population.

Karakteristika hvor der er væsentlige forskelle ift. den danske patientpopulation:

Andelen af nydiagnosticerede patienter er højere i SELECT-GCA end i dansk klinisk praksis. Samtidig polymyalgia rheumatica (PMR) er ikke fuldt beskrevet i SELECT-GCA. Komorbiditetsprofilen i SELECT-GCA er ikke nødvendigvis repræsentativ for danske patienter, som ofte har høj kardiovaskulær risiko, diabetes, osteoporose eller infektionsrisiko pga. langvarig steroidbehandling

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer samlet set, at patientpopulationen i de to kliniske studier er tilstrækkelig sammenlignelige og reflekterer den danske patientgruppe.

2.2.2 Intervention

I SELECT-GCA-studiet anvendes en dosering på enten 7,5 eller 15 mg upadacitinib dagligt. Det er kun 15 mg doseringen, som er EMA godkendt. Upadacitinib skal administreres i kombination med kortikosteroid. Kortikosteroid kunne i SELECT-GCA-studiet opstartes med enten 20, 30, 40, 50, 60 mg dagligt, se Figur 9-3 i bilag. Nedtrapning af kortikosteroid blev foretaget hen over 26 uger, afhængig af startdosis. Upadacitinib har i dansk klinisk praksis ikke været anvendt til patienter med kæmpecellearteritis. Tocilizumab som anvendes i dansk klinisk praksis, gives ligeledes i kombination med kortikosteroid. I dansk klinisk praksis opstartes patienter med enten 40 eller 60 mg prednisolon dagligt, og dette nedtrappes hen over hhv. 26 og 30 uger, se Figur 9-2 i bilag.

Medicinrådets vurdering af intervention

Jf. klinisk erfaring, forventes det, at dosering af kortikosteroid, som bliver givet i tillæg til upadacitinib, vil følge den rutine der anvendes i dansk klinisk praksis (i tillæg til tocilizumab). Prednisolon dosis i dansk klinisk praksis er som udgangspunkt 60 mg ved øjensymptomer og 40 mg uden øjensymptomer.

I SELECT-GCA-studiet kan der anvendes en lavere dosis af kortikosteroid i tillæg til upadacitinib, end der anvendes i dansk klinisk praksis i tillæg til tocilizumab. I SELECT-studiet er den gennemsnitlige kortikosteroid-dosis ved baseline ca. 35 mg.

2.2.3 Komparator

Jf. klinisk erfaring er kortikosteroid fortsat standardbehandling for patienter med nydiagnosticeret kæmpecellearteritis.

Standardbehandlingen for patienter med nydiagnosticeret kæmpecellearteritis er systemisk glukokortikoidbehandling med prednisolon, som typisk initieres med 40–60 mg



dagligt [2]. Der anvendes rutinemæssigt nedtrapning af steroiddosis, som typisk foretages hen over 44-52 uger, afhængig af startdosis, se Figur 9-1 i bilag.

Kortikosteroidbehandling kunne i SELECT-GCA-studiet opstartes med enten 20, 30, 40, 50, 60 mg dagligt, se Figur 9-3 i bilag. Nedtrapning blev for patienter, som modtog kortikosteroid alene foretaget henover 46-52 uger, afhængig af startdosis [8].

For patienter, som vurderes i risiko for uacceptable bivirkninger ved kortikosteroidbehandling, eller for patienter som ikke opnår klinisk respons eller som oplever tilbagevenden af symptomer, på trods af steroid-behandling anvendes tocilizumab i dansk klinisk praksis.

Virksomheden har valgt at sammenligne effekten af upadacitinib med tocilizumab. Medicinrådet har anbefalet tocilizumab til hele populationen af patienter med kæmpecellearteritis [9], men tocilizumab har kun fundet anvendelse til patienter, som ikke tåler kortikosteroid eller har fået tilbagefald under eller efter endt kortikosteroidbehandling [2].

Tocilizumab anvendes i dansk klinisk praksis med én administration hver anden uge. Dette kan øges til én ugentlig administration. Kortikosteroidbehandling kunne i GiACTA-studiet opstartes med enten 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 mg dagligt, se Figur 9-4 i bilag. Nedtrapning blev foretaget hen over 19-26 uger afhængig af startdosis. I den sundhedsøkonomiske analyse anvender virksomheden en dosering for tocilizumab på 162 mg administreret én gang ugentlig, som subkutan injektion.

Medicinrådets vurdering af komparator

Virksomheden har valgt at sammenligne effekten af upadacitinib med tocilizumab. Medicinrådet vurderer, at dette er en relevante sammenligning, da Medicinrådet har anbefalet tocilizumab til den samlede population af patienter med kæmpecellearteritis. Medicinrådet vurderer, at tocilizumab administreres til ca. 90 % af de danske patienter én gang hver anden uge, hvilket derfor er den administrationsfrekvens som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 4.3.1.

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for vedvarende klinisk remission ved 52 uger, komplet klinisk remission ved 52 uger, andel patienter der får tilbagefald, kumulativ kortikosteroid dosis, tid til første sygdomstilbagefald, livskvalitet målt ved SF-36 physical component score (PCS), FACIT-fatigue og EQ-5D-5L.

Vedvarende klinisk remission er defineret som fravær af kæmpecellearteritis symptomer fra uge 12 efter påbegyndt behandling og som er bibeholdt indtil uge 52. Patienterne skulle følge den studiespecificerede kortikosteroid-dosering, se Figur 9-3 i bilag. Komplet klinisk remission var defineret som vedvarende klinisk remission, med samtidig normalisering af *erythrocyte sedimentations rate* (ESR) og CRP.

Tilbagefald er i SELECT-GCA-studiet defineret som sygdomsopblussen, dvs. tilbagevenden af symptomer og ESR > 30 mm/time som samtidig kræver, at steroiddosis øges.



Ift. kumulativ kortikosteroid-dosis har virksamheden oplyst, at der for GiACTA-studiet er oplyst median kortikosteroid-dosis, men uden et estimat for den gennemsnitlige dosis (og dertilhørende usikkerhed). Derfor er det ikke muligt at udregne en absolut effektforskel imellem upadacitinib og tocilizumab. Ansøger har derfor opgjort den komparative analyse, som andel af patienter, med en kumulativ kortikoiddosis over medianen i tocilizumab-armen i GiACTA-studiet.

Virksamheden har indsendt opgørelser af livskvalitet målt på SF-36, FACIT-fatigue og EQ-5D-5L.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anvender både vedvarende klinisk remission samt komplet klinisk remission i vurderingen af upadacitinibs effekt. Dette skyldes, at CRP anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis til at vurdere patienternes respons på kortikosteroidbehandling, se afsnit 1.4. Baseret på dette er komplet klinisk remission, som defineret i SELECT-GCA-studiet det effektmål, der bedst reflekterer klinisk praksis. Men behandling med tocilizumab medfører at CRP-niveauet falder, uanset om der opnås fuldt respons på behandlingen, dvs. selvom patienten fortsat oplever symptomer. Dette reducerer anvendeligheden af komplet klinisk respons i den komparative analyse med tocilizumab. Effektmålet er dog inkluderet på trods af dette, da dette effektmål anvendes i klinisk praksis til at evaluere effekten for patienter, som modtager kortikosteroid alene.

En stor del af patienter vil udvikle tilbagefald af kæmpecellearteritis, efter de indledningsvist har responderet på behandling. Medicinrådet vurderer derfor, at det er relevant at inddrage information om tilbagefald efter 52 uger, som supplerende information.

Medicinrådet vurderer, at reduktion af kortikosteroid-dosis er en relevant opgørelse, men mener ikke at ansøgers opgørelse af andel af patienter, med en kumulativ kortikoiddosis som er højere end medianen i tocilizumab-armen i GiACTA-studiet, er meningsfuld at anvende. Medicinrådet vil dog belyse kumulativ kortikosteroiddosis baseret på data fra de enkelte studier, og sammenligner disse uden at foretage en statistisk analyse.

Medicinrådet anvender livskvalitetsdata baseret SF-36 PCS.

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. sygdomsopblussen i denne vurdering, fordi klinisk remission anses for dækkende for vurderingen af effekt. Dermed er tid til første sygdomsopblussen heller ikke relevant at inddrage.



2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Der foreligger ingen studier der direkte sammenligner effekten af upadacitinib og tocilizumab. Derfor har virksomheden indsendt en indirekte analyse, forankret igennem en fælles komparator (placebo i kombination med kortikosteroidbehandling hen over ét år).

Ansøger angiver, at der er flere forskelle imellem studierne ift. relevante prognostiske markører og effektmodificerende karakteristika: alder, kønsfordeling, andel af patienter der har PMR, andel patienter med kranial kæmpecellearteritis og andel patienter der er hhv. nydiagnosticerede og har oplevet tilbagefald på standardbehandling. Derfor har virksomheden foretaget en matching-adjusted indirect comparison (MAIC). En MAIC-analyse anvender data for de enkelte patienter til at vægte populationen for det éne studie, så populationerne fra de to studier matches på de valgte faktorer. Virksomheden har vægtet patienter fra SELECT-GCA-studiet til populationen fra GiACTA. Analysen resulterer i en estimeret stikprøvepopulation (estimated sample size, ESS) på 115 patienter for upadacitinib og 71 patienter i placebogruppen. Virksomheden har i ansøgningen præsenteret både den vægtede og den uvægtede analyse.

I dansk klinisk praksis anvendes tocilizumab primært til patienter, der har tilbagefald af sygdommen. Virksomhedens komparative analyse er foretaget på ITT-populationen der primært består af nydiagnosticerede patienter (ca. 70 % af studiets patientpopulation) men også inkluderer patienter med tilbagefald (ca. 30 %). I SELECT-GCA er defineret tre typer af intercurrent events 1) behandlingsophør, 2) behov for escape medication (se afsnit 2.3.6) og 3) patienten har fået mere end 100 mg systemisk prednisolon, grundet en anden sygdom end kæmpecellearteritis. Håndtering af disse events varierer ved analyserne vedr. klinisk remission: patienter der ophører behandling blev håndteret som havende manglende respons. Behov for escape medicinering er uforeneligt med at opnå klinisk remission og er derfor ikke yderligere defineret. Behov for høj dosis af kortikosteroid grundet anden sygdom blev analyseret ved multiple imputation.

I GiACTA studiet er der undersøgt to doseringer af tocilizumab, hhv. administration hver og hver anden uge, men jf. EMAs produktresumé er den godkendte dosering ugentligt. Ansøger komparative analyse tager ligeledes udgangspunkt i dosering af tocilizumab ugentligt.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ift. håndtering af intercurrent events, er det sandsynligt at en mindre andel af patienter, der ophørte behandling, havde opnået remission og ville kunne have bibeholdt dette, således at disse patienter, hvis fulgt i studiet, havde kvalificeret som havende klinisk remission. Dermed er ansøgers håndtering af denne patientgruppe som værende non-responders ikke retvisende for alle typer af behandlingsophør, og dermed følger tilgangen ikke ITT-princippet. Medicinrådet vurderer dog, at det scenarie vil være forholdsvis sjældent og derfor være af begrænset betydning for analysen.



Jf. klinisk erfaring, er de nævnte baselinekarakteristika, som virksomheden argumenterer for, at analysen skal justeres for, ikke reelt betydende ift. forventet prognose eller behandlingsrespons. Enkelte af de nævnte faktorer, kan være betydende ift. om patienten udvikler tilbagefald efter 52 uger. Da der ikke er data, der tillader en komparativ analyse ift. tilbagefald efter 52 uger, mener Medicinrådet ikke, at det er nødvendigt at anvende MAIC'en. Medicinrådet anvender derfor den uforankrede uvægtede analyse, som ansøger har indsendt.

I dansk klinisk praksis anvendes tocilizumab primært til patienter, der har tilbagefald af sygdommen. Medicinrådet accepterer, at virksomhedens komparative analyse er foretaget på ITT-populationen (hvor ca. 70 % er nydiagnosticerede patienter), da Medicinrådets anbefaling vedr. tocilizumab rummer hele patientpopulationen, dvs. både patienter der er nydiagnosticerede samt de patienter, der har fået tilbagefald og at det ikke forventes, at behandlingsrespons er forskelligt imellem de to patientgrupper.

Medicinrådet accepterer, at den komparative analyse sammenligner effekt af upadacitinib med tocilizumab doseret ugentligt. Medicinrådet anvender ift. lægemiddelomkostninger dosering af tocilizumab jf. dansk klinisk praksis, se afsnit 2.2.3.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-4. Resultater fra SELECT-GCA

Effektmål	Upadacitinib, 15 mg	Placebo	Resultat
Andel der opnår klinisk remission, 52 uger, n (%; 95 % KI)	97 (46,4 %, KI 39,6; 53,2)	33 (29,0%, KI 20,6; 37,5)	17,1 %-point (6,3; 27,8) OR 1,6 (1,1; 2,1)
Kumulativ kortikosteroiddosis, mg (95 % KI)	1615 (1615; 1635)	2882 (2762; 3253)	-1267 mg (-1587; -1133)
Andel af patienter, der oplever tilbagefald, % (95 % KI)	34,3 (27,4; 42,4)	55,6 (42,9; 69,2)	-21,3 %-point (-32,5; -10,1) OR 0,5 (0,3; 0,7)
LS gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52, SF-36 PCS, point (95 % KI)	2,5 (1,2; 3,8)	-1,3 (-3,3; - 0,7)	3,8 (1,4; 6,1)



Tabel 2-5. Resultater fra den forankrede indirekte analyse (uvægtede)

Effekt mål	Upadacitinib (15 mg) (N=209)	Placebo (SELECT-GCA) (N=112)	Tocilizumab, doseret ugentligt (N=100)	Placebo (GiACTA) (N=51)	Resultat
Andel der opnår klinisk remission, 52 uger n, (%)	97 (46,4)	32 (28,6%)	59 (59%)	17 (33 %)	OR 0,9 (95 % KI 0,6;1,3)
Andel der opnår komplet klinisk remission, 52 uger n, (%) *	74 (35,4 %)	18 (16,1 %)	56 (56%)	9 (18%)	OR 0,7 (95 % KI 0,5;1,1)

*Defineret som klinisk remission, med normalisering af CRP. Denne analyse er primært relevant for placebo-gruppen i GiACTA og for SELECT-GCA-studiet, da behandling med tocilizumab reducerer CRP, på trods af, at klinisk remission af symptomer ikke nødvendigvis er opnået.

2.3.3 Andel der opnår klinisk remission, 52 uger

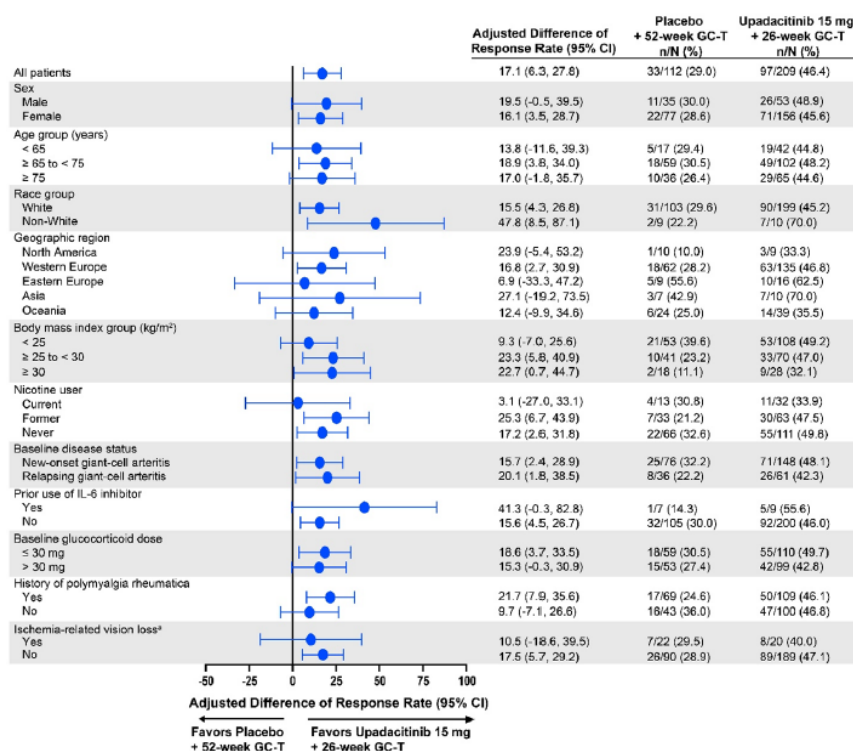
Vedvarende klinisk remission defineres som fravær af kæmpecelle arteritis-symptomer begyndende fra uge 12 efter opstart af behandling til 52 uger. Patienterne skulle følge den protokoldefinerede prednisolon-dosering.

44,5 % af patienterne i upadacitinib-armen opnåede vedvarende klinisk remission mens dette var tilfældet for 28,6 % af patienterne i placebo-armen. 59 % af patienterne i tocilizumab-armen opnåede vedvarende klinisk remission mens dette var tilfældet for 33 % af patienterne i placebo-armen (i GiACTA-studiet).

Den komparative analyser viser ikke statistisk signifikant forskel i ft. andel af patienter der opnår klinisk remission, med OR 0,9 (95% KI 0,6; 1,3). Konfidensintervallet er bredt og overlapper 1, og der er dermed ingen statistisk forskel imellem behandlingerne.



Subgruppeanalyse, patienter med relaps ved opstart af behandling



Figur 2-2. Subgruppe-analyse SELECT-GCA-studiet, vedr. klinisk remission

Subgruppe-analyse fra SELECT-GCA-studiet indikerer, at både nydiagnosticerede patienter, samt patienter med tilbagefald ved behandlingsstart opnåede effekt af upadacitinib.

Medicinerådets vurdering af vedvarende klinisk remission

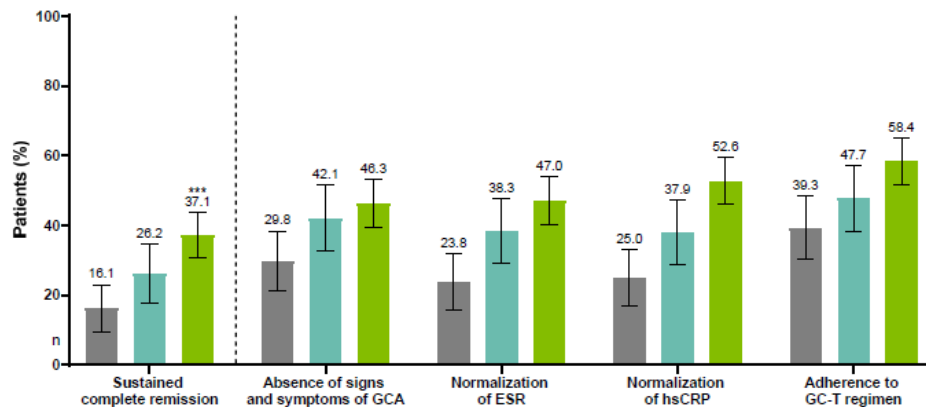
Medicinerådet vurderer at der ikke kan påvises forskel imellem upadacitinib og tocilizumab til behandling af patienter med kæmpecellearteritis vedr. effektmålet ”vedvarende klinisk remission”.

2.3.4 Andel der opnår komplet klinisk remission, 52 uger

Komplet klinisk remission defineres ligesom vedvarende klinisk remission, men med samtidig normalisering af CRP-koncentration.

35,4 % af patienterne i upadacitinib-armen opnåede komplet klinisk remission, mens dette var tilfældet for 16,1 % af patienterne i placebo-armen. 56 % af patienterne i tocilizumab-armen opnåede komplet klinisk remission, mens dette var tilfældet for 18 % af patienterne i placebo-armen (i GACTA-studiet).

Den komparative analyser viser ikke statistisk signifikant forskel ift. andel af patienter der opnår klinisk remission, med OR 0,7 (95 % KI 0,5;1,1). Konfidensintervallet er bredt og rummer sandsynlighed for, at upadacitinib er hhv. bedre eller dårligere end tocilizumab, samt at der ingen effektforskel er imellem behandlingerne.



Figur 2-3. Komplet klinisk remission SELECT-GCA-studiet.

Komplet klinisk remission er et komposit effektmål. Figur 2-3 viser det samlede resultat for effektmål fra SELECT-GCA studiet, samt for de enkelte del-opgørelser.

Medicinrådets vurdering af komplet klinisk remission

Medicinrådet understreger, at komplet klinisk remission primært er relevant for placebogruppen i GiACTA-studiet og for SELECT-GCA-studiet, da behandling med tocilizumab reducerer CRP, på trods af, at klinisk remission af symptomer ikke nødvendigvis er opnået. Derfor skal resultater for den komparative analyse for dette effektmål tages med forbehold, da effekten af tocilizumab potentielt overestimeres.

2.3.5 Andel patienter, der oplever tilbagefald efter 52 uger.

En stor del af patienter vil udvikle tilbagefald af kæmpecellearteritis, efter at de indledningsvist har responderet på behandling. Det er vigtigt for patienterne at undgå opblussen eller relaps af sygdom, også efter der initielt er opnået klinisk remission. Effektmålene vedvarende klinisk remission og komplet remission tager højde for hyppigheden af relaps indenfor de første 52 uger, da patienter, der oplever en sygdomsopblussen og/eller relaps af sygdommen, kategoriseres som ikke-responders.

Derfor inkluderer Medicinrådet information om tilbagefald efter 52 uger som supplerende information.

Som nævnt i afsnit 2.1.1, inkluderer SELECT-GCA-studiet en yderligere studie-del efter den første opfølgning på 52 uger. Den efterfølgende studiedel inkluderede kun patienter, som havde opnået remission i mere end 24 uger, imellem uge 12 og uge 52 i del 1 af studiet. Patienter der opfyldte dette kriterie og havde modtaget upadacitinib, blev re-randomiseret 2:1 til hhv. upadacitinib 15 mg eller placebo. Denne patientgruppe, kan derfor informere om, hvorvidt effekten af behandling bevarer, når behandling med upadacitinib ophører.



Tabel 2-6. Data vedr. tilbagefald efter 52 uger SELECT-GCA (upadacitinib)

	Patienter, som fortsætter behandling med upadacitinib (N = 68)	Patienter, som overgår til behandling med placebo efter 52 uger (N = 35)	Absolut effektforskel, % (95 % KI) (N = 35)
Andel af patienter, som forbliver i klinisk remission fra uge 52 til uge 104, n (% [95 % KI])	47 (68,6) [57,5, 79,8]	10 (28,6) [13,6, 43,5]	40,3 [22,1, 58,6] p < ,0001

Som det fremgår af Tabel 2-6 er det 31 % af patienter, som oplever tilbagefald efter 52 uger, for de patienter, som fortsætter behandling med upadacitinib. For de patienter, som ophører behandling med upadacitinib, er det 71 % af patienterne, som udvikler et tilbagefald i løbet af de næste 52 uger.

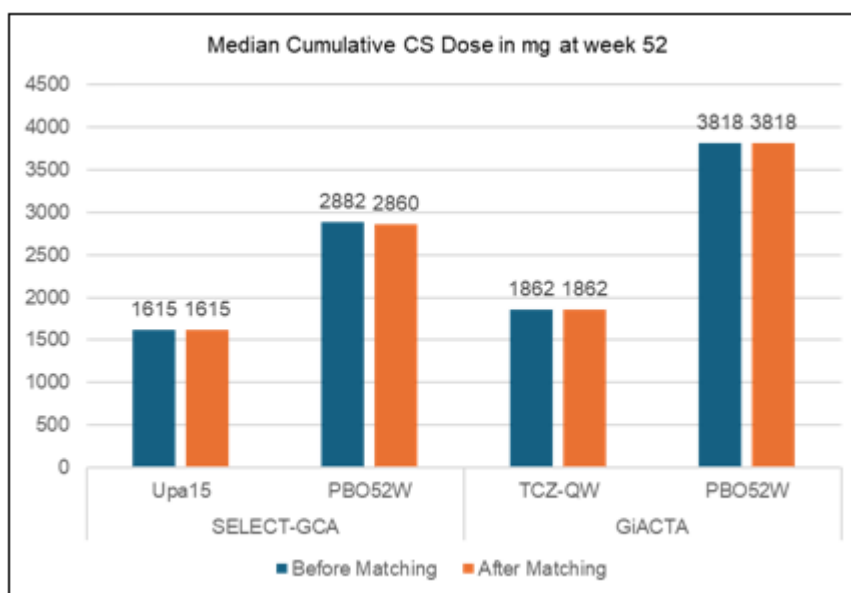
Jf. en dansk retrospektiv opgørelse, er tilbagefald forholdsvis hyppigt efter endt tocilizumab-behandling (ca. 47 % af patienterne) [7].

Medicinerådets vurdering af andel patienter, der oplever tilbagefald

Data vedrørende relaps af kæmpecellearteritis er behæftet med usikkerhed og derfor kan Medicinerådet ikke vurdere raten af relaps efter afsluttet behandling med upadacitinib.

2.3.6 Kumulativ kortikosteroiddosis

En reduktion i prednisolon-dosis kan have betydning for patienterne i forhold til at undgå diabetes, frakturer og andre bivirkninger.



Figur 2-4. Kumulative kortikosteroid-dosis i hhv. GIACIA og SELECT-GCA-studierne



Den mediane kumulative kortikosteroid-dosis i upadacitinib-armen er 1615 mg, se Figur 2-4, mens den i placebo-armen i SELECT-GCA-studiet var 2882 mg. Den mediane kumulative kortikosteroid-dosis i tocilizumab-armen er 1862 mg, se Figur 2-4, mens den i placebo-armen i GiACTA studiet var 3818 mg.

Den kumulative kortikosteroid-dosis for placebo-armen i GiACTA er betydelig højere end placebo-armen i SELECT-GCA. Dette indikerer, at tilgangene til kortikosteroid-dosis har været forskellig i de to studier.

Escape medicinering

I begge studier er escape medication en mulighed for patienter, som oplever opblussen af symptomer og til patienter, som ikke kunne følge det protokol-definerede kortikosteroid-behandlingsforløb. Escape medication bestod af open-label kortikosteroid, hvor den behandlende læge bestemte dosis og det efterfølgende nedtrapningsforløb. I GiACTA modtog 23 % af patienter behandlet med tocilizumab (ugentlig dosering) escape medication mens dette var tilfældet for 33 % af patienterne, som blev behandlet hver anden uge mens 55% af patienterne i placebogruppen modtog escape medication, I SELECT-GCA modtog 27 % af patienterne i upadacitinib-armen og 44 % af patienterne i placebo-armen escape medication. Der er ikke oplyst direkte i studierne, hvor meget kortikosteroid skyldes escape medicinering, men der er fra GiACTA-studier oplyst den forventede kortikosteroiddosis, baseret på den dosis patienterne fik ved opstart og det dertilhørende nedtrapningsforløb, se Tabel 2-1.

Tabel 2-7. Information om forventet og anvendt kumulativ kortikosteroiddosis

Effektmål	Upadacitinib, 15 mg	Placebo	Tocilizumab	Placebo (GiACTA)
Anvendt kumulativ kortikosteroiddosis, mg (KI)	1615 (1615; 1635)	2882 (2762; 3253)	1862 (630, 6602)	3818 (822, 10,698)
Forventet kortikosteroiddosis mg (KI)			1337 (350; 2632)	2608 (822, 3902)

Medicinrådets vurdering af kumulativ kortikosteroiddosis

Der er for begge arme (tocilizumab og placebo) i GiACTA-studiet anvendt højere dosis af kortikosteroid end tilfældet er for upadacitinib og komparator-arm i SELECT-GCA-studiet. Der er dog flere patienter, i placebo-armen i GiACTA-studiet, som modtager escape medicinering og dertil indikerer konfidensintervallerne fra GiACTA-studiet, at de patienter som har modtaget de højeste doser kortikosteroid modtager doser der er flere fold højere end i SELECT-GCA. Dosering af kortikosteroid ved behandling af kæmpecellearteritis tilrettelægges den enkelte patient ift. respons, komorbiditeter m.v., dvs. behandlingstilgangen kan variere betydeligt. Det er derfor betydende ift. resultater vedr. kumulativ kortikosteroid-dosis, at der for begge studier er mange behandlingscentre/lokationer, hvilket sandsynliggør at behandlingsstrategierne har varieret, hvilket kan være en del af forklaringen på forskellene i kumulativ kortikosteroid-dosis i placebo-armene.



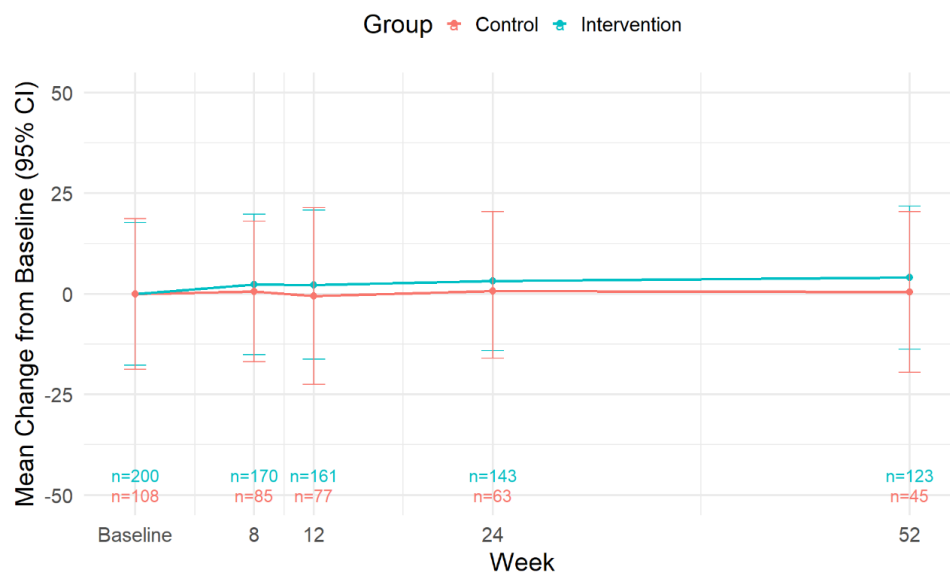
Der er fx flere lokationer beliggende i USA for SELECT-GCA-studiet, se afsnit 2.1. Der er ikke information om hvor mange patienter, der er behandlet på hver lokation.

Hurtigere prednisolon dosisnedtrapning giver færre prednisolon bivirkninger, hvilket er betydende for patienterne. Baseret på det nuværende datagrundlag, vurderer Medicinrådet, at upadacitinib er effektivt ift. at reducere kortikosteroiddosis. Medicinrådet kan ikke ud fra det pågældende data konkludere, om der er effektforskel imellem upadacitinib og tocilizumab ift. at reducere kortikosteroiddosis.

2.3.7 Livskvalitet målt ved SF-36 PCS (physical component score)

Kæmpecellearteritis har stor indvirkning på patienters livskvalitet, da sygdommen medfører udtalt vægttab, afkræftethed og væsentlige bivirkninger fra kortikosteroid-behandlingen. Det er derfor relevant at inddrage effekt af lægemidlerne på patienternes livskvalitet, målt ved SF-36. Tolkningen af resultaterne kan dog vanskeliggøres af kendte bivirkninger af prednisolon, deriblandt depression og eufori.

Effekt målet er opgjort som den gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52. I upadacitinib-armen var denne forskel 2,5 point (95 % KI 1,2; 3,8) mens den i placebo-armen var -1,3 point (95 % KI -3,3; 0,7).



Figur 2-5. Livskvalitet opgjort ved SF-36 physical component

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Medicinrådet vurderer at det ikke kan konkluderes, at der er forskel imellem upadacitinib og tocilizumab effekt på patienternes livskvalitet målt ved SF-36 PCS, til behandling af patienter med kæmpecellearteritis.



2.4 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 2-8. Oversigt over uønskede hændelser

	SELECT-GCA			GiACTA		
	UPA 15 (N=209)	Placebo (N=112)	Forskel, % (95 % KI)	TCZ QW (N=100)	Placebo (N=51)	Forskel, % (95 % KI)
Andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	200 (95,7)	105 (93,8)	1,9% (-3,3; 7,2)	98 (98)	47 (92)	5,8 % (-2,0; 13,7)
Andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	47 (22,5%)	24 (21,4%)	1,1% (-8,4; 10,5)	15 (15 %)	13 (25%)	-10,5 % (-24,3; 3,37)
Andel af patienter, der ophører behandling, n (%)	54 (25,8%)	41 (36,6%)	-10,8 % (-21,5 - 0,1)	15 (15%)	5 (9,8%)	5,20 % (-5,6; 15,9)
Andel af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	31 (14,8)	22 (19,6)	-4,81 % (- 13,6; - 4,0)	6 (6%)	0	6 % (1,4; 10,7)



Tabel 2-9. Liste over uønskede hændelser, med hændelsesrate $\geq 5\%$ SELECT-GCA

SELECT-GCA		
	Upadacitinib N = 209	Placebo N = 112
Headache	34 (16.3)	13 (11.6)
Hypertension	28 (13.4)	13 (11.6)
COVID-19	28 (13.4)	12 (10,7)
Arthralgia	29 (13,9)	15 (13.4)
Urinary tract infection	21 (10.0)	18 (16.1)
Backpain	25 (12.0)	15 (13.4)
Nasopharyngitis	18 (8,6)	13 (11.6)
Diarrhoea	18 (8,6)	12 (10,7)
Fatigue	19 (9.1)	6 (5.4)
Oedema peripheral	16 (7.7)	3 (2.7)
Cystitis	15 (7,2)	3 (2.7)
Constipation	11 (5.3)	2 (1,8)
Cough	14 (6,7)	4 (3,6)
Musclespasms	13 (6.2)	8 (7.1)
Paininextremity	15 (7,2)	6 (5.4)
Upperrespiratorytractinfection	11 (5.3)	8 (7.1)
Nausea	11 (5.3)	4 (3,6)
Cataract	10 (4.8)	2 (1,8)
Dizziness	10 (4.8)	6 (5.4)
Myalgia	9 (4.3)	5 (4.5)
Osteoarthritis	13 (6.2)	5 (4.5)



Resultaterne for sikkerhed er baseret på data fra SELECT-GCA-studiet for sikkerhedspopulationen, dvs. patienter, som modtog behandling, hvilket var 209 patienter i upadacitinib-gruppen og 112 patienter i placebogruppen. Data vedrørende uønskede hændelser er kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vs 26.1. Gradering af uønskede hændelser blev foretaget af investigator i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03]. Data i sikkerhedsdatasættet fra SELECT-GCA-studiet består af uønskede hændelser, som blev registreret efter første administration af intervention/komparator og frem til 30 dage efter ophør af behandling. Opfølgningstiden var således 52 uger + 30 dage.

I Tabel 2-8 fremgår andelen med uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser, andelen, hvor dosis reduceres, samt andelen, som ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med upadacitinib var i SELECT-GCA-studiet hovedpine (16,3 %), hypertension (13,4 %) og COVID-19 (13,4%). De samme hændelser optrådte hos hhv. 11,6 %, 11,6 % og 10,7 % af patienterne behandlet med placebo.

Information om sikkerhed er ikke detaljeret på samme vis for tocilizumab i GiACTA-studiet, hvor det oplyses, at den hyppigste bivirkning var infektioner og ligeledes, at de hyppigste alvorlige bivirkninger var infektioner [10]. Dertil forefindes der kun opgørelser vedr. bivirkninger af speciel interesse (protokol-defineret). I en dansk opgørelse vedr. brug af tocilizumab fremgår, at andel der ophører behandling med tocilizumab grundet bivirkninger er 15 % [7]. De hyppigste årsager til behandlingsophør var neutropeni og infektioner. Jf. klinisk erfaring er særlige opmærksomhedspunkter ift. bivirkninger ved tocilizumab divertikulit, dvs. betændelse i udposninger på tarmen.

I alt døde hhv. 2 og 3 af patienter i løbet af SELECT-studiet i placebo- og upadacitinib-armen. Ud af disse dødsfald blev det vurderet, at 1 af hændelserne (et uforklaret dødsfald) i interventionsarmen var relateret til behandlingen. Der var ingen dødsfald i GiACTA-studiet i løbet af de første 52 ugers opfølgning.

Udover safety-populationen er det relevant at inddrage sikkerhedsdata fra andre populationer, da EMA og Lægemiddelstyrelsen fortsat har opmærksomhedspunkter vedr. brug af JAK-hæmmere. De hyppigst indberettede bivirkninger i en samlet sikkerhedspopulation på 4510 patienter (størstedelen med reumatoid arthritis) som indgår i produktresumeeet var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT (alanintransaminase) [11]. I produktresumeeet fremgår, at de uønskede hændelser registreret for upadacitinib i SELECT-GCA-studiet er konsistente med resultaterne fra de samlede sikkerhedsdatasæt for upadacitinib (N = 4510).

EMA og Lægemiddelstyrelsen har fortsat opmærksomhedspunkter vedr. brug af JAK-hæmmere grundet sjældne livstruende bivirkninger, der anses som klasseeffekter. Dette inkluderer øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) [12,13].



Jf. klinisk erfaring er behandling af kæmpecellearteritis ofte længerevarende eller med hyppige gentagelser. Derfor er de nævnte opmærksomhedspunkter også relevante for denne patientgruppe.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der var ikke væsentlig forskel på intervention og komparator, hvad angår andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser. Ift. de hyppigste bivirkninger, er der forskel på typen af uønskede hændelser forbundet med de to behandlinger. Baseret på studiedata, ligner det, at tocilizumab er forbundet med færre behandlingsophør grundet bivirkninger. En dansk opgørelse af patienter der har modtaget tocilizumab viser dog sammenligneligt behandlingsophør som ved upadacitinib i SELEC-GCA-studiet.

Medicinerådet vurderer at EMAs opmærksomhedspunkter vedr. JAK-hæmmere også er relevant ved brug af upadacitinib til patienter med kæmpecellearteritis. Størstedelen af patientgruppen, vil være over 65 år og derfor, er forventningen, at det kun vil være undtagelsesvist at patienter med kæmpecellearteritis kan behandles med upadacitinib, hvis der er andre behandlingsmuligheder. Der kan dog være særlige hensyn, f.eks. for patienter der tidligere har haft divertikulit, hvor upadacitinib vil være at foretrække.

2.5 Konklusion vedr. klinisk effekt

Medicinerådet vurderer at der ikke kan påvises forskel imellem upadacitinib og tocilizumab til behandling af patienter med kæmpecellearteritis vedr. effektmålet "vedvarende klinisk remission", "komplet klinisk remission". Data vedrørende tilbagefald efter 52 uger er så sparsomt, at Medicinerådet ikke kan vurdere raten af relaps efter afsluttet behandling med upadacitinib.

Medicinerådet vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, at der er klinisk betydende forskelle ift. effekt for upadacitinib og tocilizumab. Medicinerådet vurderer, at der er forskelle i sikkerhedsprofilen for de to lægemidler og at særligt de alvorlige bivirkninger der er forbundet med JAK-hæmmere som lægemiddelklasse, er betydende. Dog er der visse komorbiditeter, som kan betyde, at upadacitinib vælges fremfor tocilizumab til en mindre patientgruppe.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at de forskelle der er identificeret ift. sikkerhedsprofilen for de to lægemidler, ikke influerer den helbredsrelaterede livskvalitet i væsentlig grad. Derfor inkluderer den sundhedsøkonomiske analyse ikke helbredsrelateret livskvalitet.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med upadacitinib sammenlignet med tocilizumab.

Analysen er en omkostningsminimeringsanalyse uden ligeværdighed, da Medicinrådet ud fra forskellen i sikkerhedsprofilen vurderer, at tocilizumab for de fleste patienter har en bedre sikkerhedsprofil, se afsnit 2.4. Medicinrådet vurderer dog stadigvæk at en omkostningsminimeringsanalyse er mest retvisende fremfor en cost-utility-analyse, da de to lægemidler vurderes at være klinisk ligeværdige i forhold til effekt, se afsnit 2.3.

4.1 Grundantagelser

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv, hvor lægemiddel-, administrations- og monitoreringsomkostninger er inkluderet samt patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

Ansøger anvender en tidshorisont på 1 år, men med mulighed for at tilvælge en scenarieanalyse med en tidshorisont på 2 år. Ansøger argumenterer for valget af en tidshorisont på et år ud fra, at en etårig tidshorisont opfanger de væsentligste forskelle i omkostningerne mellem behandlingsarmene, samt at de kliniske studiers opfølgningstid var et år.

Den anvendte cykluslængde er en uge, hvor ansøger ikke har anvendt halvcyklus-korrektion. Ansøger har ikke diskonteret omkostningerne eller justeret for baggrunds dødelighed, da tidshorisonten er et år. I scenarieanalysen er omkostningerne til år 2 diskonteret.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender scenarieanalysen med en tidshorisont på 2 år som hovedanalyse, da Medicinrådet vurderer, at der er væsentlige forskelle i omkostningerne til lægemidlerne mellem år 1 og 2.

Medicinrådet vurderer ikke, at der er forskel på administrations-, hospitals- og patientomkostninger mellem patienter behandlet med upadacitinib og tocilizumab (se uddybning Afsnit 4.3.2, 4.3.3 og 4.3.4). Derfor er disse ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyse.

4.2 Model

Ansøger har anvendt de to lægemidlers produktresumé samt et dansk observationelt studie af Nielsen et al. (2024) til at estimere behandlingsvarighed og administrationsfrekvens af de to lægemidler [7]. Studiet af Nielsen et al. (2024) er baseret på patienter behandlet på reumatologisk afdeling på Aarhus Universitetshospital mellem 2012-2022.



I scenarieanalysen har ansøger beregnet omkostningerne forbundet med upadacitinib og tocilizumab forskelligt for år 1 og 2. Tilgangene for år 1 og 2 er beskrevet nedenfor:

Tilgangen i år 1:

I år 1 antager ansøger, at den gennemsnitlige patient behandlet med upadacitinib og tocilizumab administreres hhv. 7 (1 tablet dagligt) og 0,72 gange om ugen. Estimeringen af 0,72 administrationer om ugen for den gennemsnitlige patient behandlet med tocilizumab er baseret på følgende antagelser:

- 35% modtager tocilizumab ugentligt i første halvdel af året
- 65% modtager tocilizumab hver anden uge i første halvdel af året
- 26% af patienterne, som modtager tocilizumab hver anden uge, skifter efter et halvt år til at modtage tocilizumab ugentligt.

Tilgangen i år 2:

I år to modellerer ansøger dosisreduktion, relaps og behandlingsophør baseret på data fra studiet af Nielsen et al. (2024) [7]. Ansøger estimerer, at en gennemsnitlig patient behandlet med tocilizumab modtager 0,46 doser om ugen i løbet af år 2, som er baseret på følgende antagelser:

- 17 % forbliver på samme dosis gennem hele år 2 (0,72 doser om ugen)
- 8 % dosisreduceres, men behandles i gennem hele år 2 (0,375 doser om ugen)
- 29 % dosisreducerer i første halvdel af år 2, hvorefter behandlingen ophøres.
 - 23 % dosisreducerer til hver anden uge
 - 6 % dosisreducerer til hver tredje uge
- 46 % stopper behandling ved indtræden i år 2
- 70% af patienter, som stopper behandling inden anden halvdel af år 2, oplever relaps og behandles med ugentlig dosis i anden halvdel af år 2.

Ansøger antager, at patienter behandlet med upadacitinib følger samme tendens ift. behandlingsophør og relaps, men antager ikke at patienter med upadacitinib dosisreduceres. Dosisreduktion for upadacitinib er ikke inkluderet, da dette er i modstrid med produktresuméet, samt at dosisreduktion af upadacitinib er undersøgt i SELECT-GTA-studiet, hvor en lavere dosis af upadacitinib ikke viste samme effekt.

Medicinerådets vurdering af modellen

Medicinerådet anvender overordnet ansøgers tilgang i scenarieanalyse. Medicinerådet bemærker dog, at studiet af Nielsen et al. (2024) er baseret på data fra 2012-2022, hvor standardbehandlingen har ændret sig undervejs. Medicinerådet ændrer derfor i antagelserne, så de er tilpasset den nuværende praksis i Danmark.

Tilgang år 1:

Medicinerådet vurderer ikke at fordelingen af, hvor mange der opstarter behandling med tocilizumab med administrationer hhv. hver uge og hver anden uge er retvisende for dansk klinisk praksis.



Medicinrådet ændrer derfor antagelserne, således at 90% starter med dosering af tocilizumab hver anden uge og 10% starter i behandling hver uge. Samtidig antager Medicinrådet at antallet af patienter, som skifter fra tocilizumab hver anden uge til ugentligt i løbet af første år modsvares af antallet af patienter, som skifter fra ugentlig dosis til hver anden uge. Derfor ændres tilgangen, så ingen skifter behandlingsfrekvens i løbet af år 1.

Ud fra disse ændringer administreres tocilizumab for den gennemsnitlige patient 0,55 gange om ugen i løbet første år.

Tilgang år 2:

Medicinrådet ændrer i antagelserne for patienter behandlet med tocilizumab, som dosisreduceres, fra at 23% af patienterne dosisreduceres til behandling hver anden uge til de i stedet dosisreduceres til hver tredje uge. Samtidig ændrer Medicinrådet, så 6 % af patienterne dosisreduceres til hver fjerde uge i stedet for hver tredje uge. De øvrige antagelser anvender Medicinrådet

Ud fra disse ændringer administreres tocilizumab for den gennemsnitlige patient 0,41 gange om ugen i løbet andet år

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet alene lægemiddelomkostninger, se begrundelse i afsnit 4.3.2-4.3.4.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Antagelserne vedrørende administrationsfrekvenserne og behandlingsophør for de to lægemidler er beskrevet yderligere i afsnit 4.2.

Ansøger antager, at omkostninger relateret til prednisolon er ens fordelt i de to behandlingsarme og er derfor ikke inkluderet i analysen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (november,2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Upadacitinib	████	████	████	Amgros
Tocilizumab	████	████	████	



4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af tocilizumab. Det antages, at 20% af patienterne behandles med tocilizumab på hospitalet, mens øvrige patienter administrerer behandlingen selv. Det antages også, at alle patienter modtager én oplæringssession på hospitalet i forbindelse med opstart af behandling. Til at estimere enhedsomkostningen pr. administrationsbesøg anvender ansøger en DRG-takst på 1.684 DKK (DRG 2025: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Derudover indgår omkostninger til udlevering af både upadacitinib og tocilizumab. Tocilizumab antages udleveret hver anden måned, mens upadacitinib antages udleveret månedligt. Hver udlevering forventes at involvere 15 minutters sygeplejersketid, som værdisættes til 115,5 DKK på baggrund af Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydende forskelle i omkostninger til administration mellem hhv. tocilizumab og upadacitinib, hvorfor omkostninger til administration ekskluderes fra Medicinrådets analyse.

I dansk klinisk praksis ville patienterne få udleveret medicin med samme mellemrum uagtet om patienterne er i behandling med tocilizumab eller upadacitinib.

Samtidig får patienter i dansk klinisk praksis en samtale på hospitalet både ved opstart af tocilizumab og upadacitinib, som for tocilizumab ligeledes vil inkludere oplæring til administration af tocilizumab.

Ligeledes vurderer Medicinrådet, at 20 % af patienter har brug for hjælp med administration af tocilizumab er overvurderet. I dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet at mellem 0-5 % af patienterne vil få hjælp af en hjemmesygeplejerske til at administrere lægemidlet. Da dette har minimal betydning for resultaterne, ekskluderes dette fra analyserne.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

For begge behandlinger antager ansøger, at patienterne går til regelmæssige opfølgninger. Monitoreringen af begge behandlinger består af blodprøver, leverfunktionsprøver og lipidprofiler. Ansøger anvender Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger på 47,23 DKK til at estimere omkostningerne for blodprøver, mens omkostningerne til leverfunktionsprøver og lipidprofiler antages at være de samme som for en blodprøve.

Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering af upadacitinib på produktresuméet, mens frekvens for monitorering af tocilizumab tager udgangspunkt i NICE TA518. På disse grundlag benytter ansøger en frekvens for monitorering af upadacitinib cirka hver 3. måned, mens ansøger tilskriver monitoreringsomkostninger til tocilizumab dobbelt så ofte.



Derudover inkluderer ansøger monitoreringsomkostninger for patienter i behandling med tocilizumab, hvor ansøger antager, at tocilizumab-patienter får yderligere tre årlige monitoreringsbesøg, hvor patienten enten får foretaget en ultralydsscanning, MR eller PET-CT. Ansøger fordeler anvendelsen med 50% på ultralyd og 25% på henholdsvis MR og PET-CT. Enhedsomkostningerne for ultralyd, MR og PET-CT er baseret på DRG-takster for ambulante billeddiagnostiske ydelser svarende til priser på hhv. 1684 DKK, 4565 DKK og 2407 DKK.

Ansøger antager, at øvrige sygdomsrelaterede omkostninger er de samme mellem upadacitinib og tocilizumab, hvorfor de ikke inkluderes i analysen.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger.

Medicinrådet vurderer, at der ikke vil være forskel på monitoreringsomkostninger i dansk klinisk praksis afhængig af om patienten behandles med tocilizumab eller upadacitinib, hvorfor Medicinrådet ekskluderer monitoreringsomkostninger fra hovedanalysen.

4.3.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

For patienter i behandling med tocilizumab antager ansøger, som beskrevet i sektion 4.3.2, at behandlingen administreres på hospital for 20% af patienterne, hvor hver af disse besøg forudsættes at indebære 30 minutters tidsforbrug for patienten.

Patientomkostninger indgår også ved udlevering af både tocilizumab og upadacitinib, hvor hvert udleveringsbesøg antages at kræve 15 minutters tidsforbrug.

Monitoreringsomkostninger for patienter i behandling med upadacitinib omfatter regelmæssige kontrolbesøg med blodprøver, leverfunktionsprøver og lipidprofiler. Hvert monitoreringsbesøg antages at vare 1 time. Frekvensen af monitoreringsbesøg i upadacitinib-armen er baseret på produktresuméet, og for tocilizumab baseres monitoreringsfrekvensen på NICE TA518.

For de 20% af patienterne, der antages at få tocilizumab administreret på hospitalet, forudsætter ansøger, at alle nødvendige monitoreringsprøver gennemføres i forbindelse med administrationsbesøgene, så der ikke opstår yderligere særskilte monitoreringsbesøg og dermed ikke ekstra patienttid eller transport ud over det, der allerede er knyttet til administrationskontakterne.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Da Medicinrådet har ekskluderet administrationsomkostninger og monitoreringsomkostninger er der ingen forskel i patientomkostninger mellem upadacitinib og tocilizumab. Patientomkostninger er derfor ekskluderet fra Medicinrådets analyse.



4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 4-2.

Tabel 4-2. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	1 år	2 år	Afsnit 4.1
Dosis af tocilizumab år 1	0,72 doser om ugen	0,55 doser om ugen	Afsnit 4.2
Dosis af tocilizumab år 2	0,46 doser om ugen	0,41 doser om ugen	Afsnit 4.2
Omkostninger til administrering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.2
Omkostninger til monitorering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.3
Patientomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.4

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem upadacitinib og tocilizumab er [REDACTED] DKK hen over en toårig periode. Hvis prisen er beregnet med AIP er de inkrementelle omkostninger ca. 52.000 DKK hen over en toårig periode. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse kan ses af Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Upadacitinib	Tocilizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger hen over en toårig periode	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, som kan ses i Tabel 4-4.

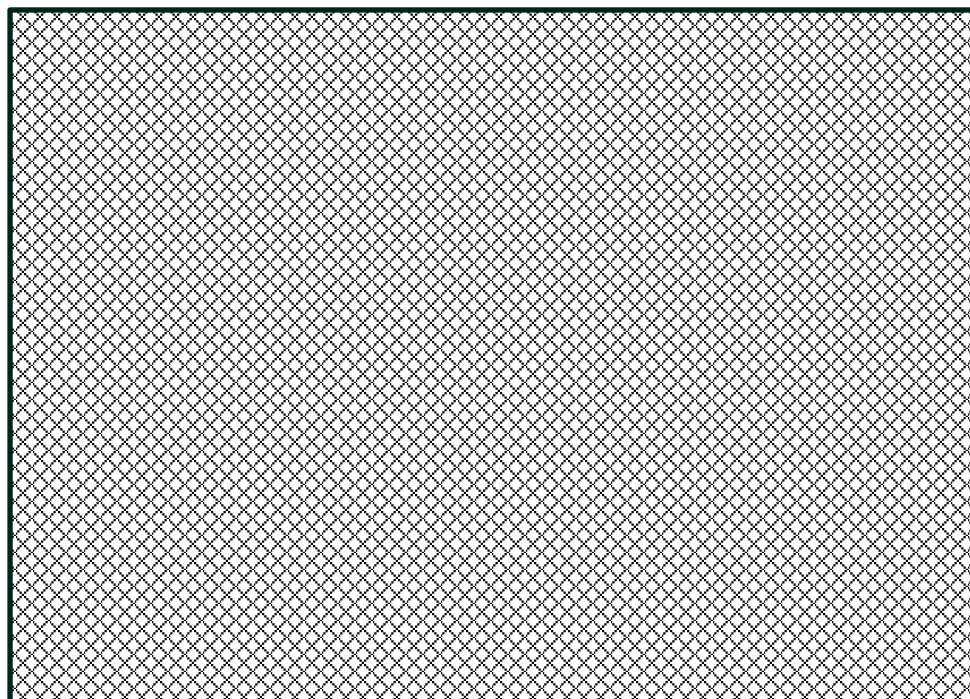


Tabel 4-4. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen		■
Dosis af tocilizumab	Ændring af antallet af doser om ugen med +/- 0,1	+ 0,1: ■ - 0,1: ■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparameterenes fordelinger. Dette resulterer i en ny inkrementel omkostning ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som fordelingen af inkrementelle omkostninger på tværs af simuleringerne i et histogram. Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 6.



Figur 6 – Medicinrådets probabilistisk sensitivitetsanalyse



4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådet vurderer ikke, at der er væsentligste usikkerheder forbundet med estimering af de inkrementelle omkostninger for omkostningsminimeringsanalysen.

4.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering baserer sig på SELECT-GCA og GiACTA studierne, som overordnet set er sammenlignelige og reflekterer den danske patientpopulation. Der er dog visse forbehold. Bl.a. er stikprøvestørrelsen i GiACTA forholdsvis begrænset.

Samlet set vurderes det, at der er betydelig usikkerhed vedr. anvendeligheden af effektmålet komplet remission, se afsnit 2.2.4. Dertil har begge studierne en opfølgningstid på 52 uger og for upadacitinib er der kun begrænset information om, hvor hyppigt patienterne oplever tilbagefald efter endt behandling. Dette medfører usikkerhed omkring vedligeholdelse af remission, se afsnit 2.3.

Der er forskel på den kumulative dosis af kortikosteroid i placebogrupperne i de to studier. Dette indikerer, at der har været forskellig tilgang til steroid-dosering i de to studier, hvilket også kan have betydning for den komparative analyse, da begge lægemidler gives i tillæg til kortikosteroid. Da der anvendes en forankret analyse, er denne usikkerhed reduceret til en hvis grad, men det påvirker bl.a. vurderingen af kumulativ kortikosteroiddosis.

Ift. sikkerhed, er der begrænset information for tocilizumab i GiACTA-studiet. Bivirkningsgennemgangen beror sig derfor i høj grad, på den kendte bivirkningsprofil for begge lægemidler samt klinisk erfaring vedr. tocilizumab.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 340 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med upadacitinib. Ansøger antager, at ved en anbefaling af upadacitinib vil 50% af patienterne behandles med upadacitinib og 50% af patienterne behandles med tocilizumab.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 135 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med upadacitinib til den pågældende indikation. Patientantallet er dog meget usikkert og vil muligvis stige indenfor de næste par år.



Medicinerådet vurderer, at mange flere faktorer spiller en rolle ift. om patienterne modtager upadacitinib eller tocilizumab herunder forskelle i bivirkningsprofilen, at JAK-hæmmere ikke bør anvendes til patienter over 65 år og komorbiditet hos patienterne fx tidligere blodpropper og divertikulit. På baggrund af disse overvejelser estimerer Medicinerådet at ca. 25% behandles med upadacitinib og 75% med tocilizumab ved en eventuel anbefaling.

Tabel 5-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Upadacitinib	34	34	34	34	34
Tocilizumab	101	101	101	101	101
Anbefales ikke					
Upadacitinib	0	0	0	0	0
Tocilizumab	135	135	135	135	135

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af upadacitinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 5-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 5-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Sundhed.dk - kæmpecellearteritis. I. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/kaempecelle-arteritis/>
2. Kæmpecellearterit & polymyalgia reumatika _ Danskreumatologi.dk 2023.
3. Therkildsen P, Nielsen BD, de Thurah A, Hansen IT, Nørgaard M, Hauge E-M. All-cause and cause-specific mortality in patients with giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(3):1195–203.
4. Polymyalgia reumatica - Patienthåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 24. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrige-sygdomme/polymyalgia-reumatica/>
5. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;46(4):513–9.
6. Befolkningstal [internet]. [citeret 24. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/borgere/befolkning/befolkningstal>
7. Nielsen MK, Nielsen AW, Donskov AO, Hansen IT, Nielsen BD, Mørk C, et al. Taper versus discontinuation of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Real-world experience from a tertiary center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2024;68:152508.
8. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, Schmidt WA, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2025;392(20):2013–24.
9. baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-tocilizumab-til-gca-vers-1-0_adlegacy.pdf [internet]. [citeret 31. oktober 2025]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/g14dlmtw/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-tocilizumab-til-gca-vers-1-0_adlegacy.pdf
10. 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.
11. roactemra-epar-product-information_da.pdf [internet]. [citeret 26. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_da.pdf
12. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2022 [citeret 8. januar 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>



13. Opdaterede anbefalinger for brugen af Januskinase-hæmmere for at minimere risici for malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet [internet]. Lægemiddelstyrelsen. [citeret 8. januar 2026]. Tilgængelig fra:
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorlige-kardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-og-mortalitet/>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme	
Forperson	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber & Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Esther Gaarn Lindgreen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Thomas Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen (næstforperson) <i>Speciallæge</i>	Region Syddanmark
Grith Eng <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Bjarke Askaa <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Pernille Hurup Duhn <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Thomsen <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Figur 9-1 – Oversigt over prednisolon nedtrapning, for kortikosteroid monoterapi [2]

Tabel 6: GCA behandling: Vejledende skema for LANG AFTRAPNING af prednisolon (prednisolon monoterapi)			
Uge nr.	T ₀ = 60 mg dagligt	T ₀ = 40 mg dagligt	Kommentar
1-4	60	40	Anvendelse af prednisolon behandlingsregimet: Prednisolon monoterapi i daglig dosering. Prednisolon aftrapningen i tabellen er hurtig / aggressiv for at fremme prednisolon besparelse. Derfor kan der nemt blive behov for en afmålt dosis øgning. Prednisolon aftrapning i lavdosisområdet tager ofte længere tid end anført.
5+6	50	30	
7+8	40	20	
9+10	30	17,5	Synstruende GCA (ny GCA, relaps- eller recidiv GCA): Synstruende = Synstab / dobbeltsyn / tyggeclaudicatio Dosis øges prompte til typisk 60 mg dagligt. Tre dages indledende behandling med 500-1000 mg methylprednisolon IV dagligt kan overvejes ved synstab.
11+12	20	15	
13+14	17,5	12,5	
15+16	15	10	Ny GCA: Prednisolon 40-60 mg dagligt Typisk 60 mg dagligt ved øjensymptomer eller tyggeclaudicatio. Typisk 40 mg dagligt uden øjensymptomer eller tyggeclaudicatio.
17+18	12,5	8,75	
19-22	10	7,5	
23-26	8,75	6,25	Relaps eller recidiv af GCA symptomer: Synstruende GCA: typisk 60 mg prednisolon dagligt. Ved et givent symptom på relaps øges prednisolon til den dosis der senest kontrollerede GCA. Er det fx. 15 mg/dag, så starter aftrapningen dér.
27-31	7,5	5	
32-35	6,25	3,75	
36-40	5	2,5	Ved høj risiko for prednisolon bivirkninger og/eller komorbiditet Ved tillæg af adjuverende immunosuppressiv behandling er der bedst evidens for TCZ (Tabel 7). Hvis TCZ ikke kan anvendes, så kan MTX i dosis 15-20 mg ugentligt + prednisolon aftrapning som i Tabel 6 forsøges.
41-44	3,75	1,25	
45-49	2,5	0	
50-52	1,25		Behandlingsregimet justeres i forløbet ud fra: a) Kliniske symptomer på sygdomsaktivitet b) CRP c) Prednisolon bivirkninger d) Komorbiditet og komedicinering Vægt: Høj eller lav kropsvægt kan udløse prednisolon dosis justering
53	0		



Figur 9-2. Oversigt over prednisolon nedtrapning, når givet i kombination med tocilizumab [2]

Tabel 7: GCA behandling: Vejledende skema for KORT AFTRAPNING af prednisolon ved kombinationsbehandling med Tocilizumab			
Uge nr	T ₀ = 60 mg dagligt	T ₀ = 40 mg dagligt	Kommentar
1-4	60	40	Anvendelse af behandlingsregimet: TCZ 162 mg s.c. hver 2. uge + Prednisolon aftrappet over 30 uger. Bemærk, at prednisolon aftrapningen i tabellen er hurtig / aggressiv for at fremme prednisolon besparelse. Den samtidige Tocilizumab behandling tilsigter netop prednisolon besparelse.
5	50	35	
6	40	30	
7	35	25	Synstruende GCA (ny GCA, relaps eller recidiv GCA): Synstruende = Synstab / dobbeltsyn / tyggeclaudicatio. Dosis øges prompte til typisk 60 mg dagligt. Tre dages indledende methylprednisolon-puls, 500-1000 mg/dag kan overvejes ved synstab
8	30	20	
9	25	15	
10	20	12,5	Ny GCA: Prednisolon 40-60 mg dagligt Planlagt GK aftrapning over max. 30 uger. Typisk 60 mg dagligt ved øjensymptomer eller tyggeclaudicatio. Typisk 40 mg dagligt uden øjensymptomer eller tyggeclaudicatio
11	15	10	
12+13	12,5	8,75	
14+15	10	7,5	Relaps eller recidiv af GCA symptomer: Synstruende GCA: Typisk prednisolon 60 mg dagligt. Ved et givent symptom på relaps øges prednisolon til den dosis der senest kontrollerede GCA. Er det fx. 15 mg/dag, så starter aftrapningen dér.
16+17	8,75	6,25	
18+19	7,5	5	
20+21	6,25	3,75	Prednisolon ved påkrævet TCZ pause (fx infektion, neutropeni): Prednisolon dosisøgning/genoptagelse efter lægeligt skøn ud fra vurdering af risiko for GCA- aktivitet og komplikationer samt risiko ved prednisolon behandling.
22+23	5	2,5	
24+25	3,75	1,25	
26+27	2,5	0	Behandlingsregimet justeres i forløbet ud fra: a) Kliniske symptomer på sygdomsaktivitet b) CRP, som dog er supprimeres af TCZ c) Prednisolon bivirkninger d) Komorbiditet og komedicinering Vægt: Høj eller lav vægt kan udløse prednisolon dosis justering
28+29	1,25		
30	0		



Figur 9-3. Oversigt over kortikosteroidbehandling i SELECT-GCA studiet [8]

Table S1. Glucocorticoid Tapering Schedule for the SELECT-GCA Trial

Blinded 52-week GC-T (dose in mg) ^a						Blinded 26-week GC-T (dose in mg) ^a					
Baseline	20	30	40	50	60	Baseline	20	30	40	50	60
Week 1	17	25	35	40	50	Week 1	15	25	35	40	50
Week 2	17	20	30	35	40	Week 2	12	20	30	35	40
Week 3	15	17	25	30	35	Week 3	12	15	25	30	35
Week 4	15	17	20	25	30	Week 4	10	12	20	25	30
Week 5	12	15	17	20	25	Week 5	9	12	15	20	25
Week 6	10	15	17	17	20	Week 6	8	10	12	15	20
Week 7	10	12	15	17	17	Week 7	7	9	12	12	15
Week 8	10	10	15	15	17	Week 8	6	8	10	12	12
Week 9	10	10	12	15	15	Week 9	6	7	9	10	12
Week 10	9	10	10	12	15	Week 10	5	6	8	9	10
Week 11	9	10	10	10	12	Week 11	5	6	7	8	9
Week 12	9	9	10	10	10	Week 12	4	5	6	7	8
Week 13	9	9	10	10	10	Week 13	4	5	6	6	7
Week 14	8	9	9	10	10	Week 14	3	4	5	6	6
Week 15	8	9	9	9	10	Week 15	3	4	5	5	6
Week 16	8	8	9	9	9	Week 16	2	3	4	5	5
Week 17	8	8	9	9	9	Week 17	2	3	4	4	5
Week 18	7	8	8	9	9	Week 18	1	2	3	4	4
Week 19	7	8	8	8	9	Week 19	1	2	3	3	4
Week 20	7	7	8	8	8	Week 20	0	1	2	3	3
Week 21	7	7	8	8	8	Week 21	0	1	2	2	3
Week 22	6	7	7	8	8	Week 22	0	0	1	2	2
Week 23	6	7	7	7	8	Week 23	0	0	1	1	2
Week 24	6	6	7	7	7	Week 24	0	0	0	1	1
Week 25	6	6	7	7	7	Week 25	0	0	0	0	1
Week 26	5	6	6	7	7	Week 26	0	0	0	0	0
Week 27	5	6	6	6	7	Week 27	0	0	0	0	0
Week 28	5	5	6	6	6	Week 28	0	0	0	0	0
Week 29	5	5	6	6	6	Week 29	0	0	0	0	0
Week 30	4	5	5	6	6	Week 30	0	0	0	0	0
Week 31	4	5	5	5	6	Week 31	0	0	0	0	0
Week 32	4	4	5	5	5	Week 32	0	0	0	0	0
Week 33	4	4	5	5	5	Week 33	0	0	0	0	0
Week 34	3	4	4	5	5	Week 34	0	0	0	0	0
Week 35	3	4	4	4	5	Week 35	0	0	0	0	0
Week 36	3	3	4	4	4	Week 36	0	0	0	0	0
Week 37	3	3	4	4	4	Week 37	0	0	0	0	0
Week 38	2	3	3	4	4	Week 38	0	0	0	0	0
Week 39	2	3	3	3	4	Week 39	0	0	0	0	0
Week 40	2	2	3	3	3	Week 40	0	0	0	0	0
Week 41	2	2	3	3	3	Week 41	0	0	0	0	0
Week 42	1	2	2	3	3	Week 42	0	0	0	0	0
Week 43	1	2	2	2	3	Week 43	0	0	0	0	0
Week 44	1	1	2	2	2	Week 44	0	0	0	0	0
Week 45	1	1	2	2	2	Week 45	0	0	0	0	0
Week 46	0	1	1	2	2	Week 46	0	0	0	0	0
Week 47	0	1	1	1	2	Week 47	0	0	0	0	0
Week 48	0	0	1	1	1	Week 48	0	0	0	0	0
Week 49	0	0	1	1	1	Week 49	0	0	0	0	0
Week 50	0	0	0	1	1	Week 50	0	0	0	0	0
Week 51	0	0	0	0	1	Week 51	0	0	0	0	0
Week 52	0	0	0	0	0	Week 52	0	0	0	0	0



Figur 9-4. Oversight over prednisolon nedtrapping GiACTA

Prednisone-tapering schedules

Prednisone 26-Week Taper (n=200)							Prednisone 52-Week Taper (n=50)					
Taper week	Dose, mg/day	5 mg	2.5 mg	1 mg	Placebo		Taper week	Dose, mg/day	5 mg	2.5 mg	1 mg	Placebo
1	60	Open-label supplied by sponsor Patient starts at any of these incremental doses				Open-label	1	60	Open-label supplied by sponsor Patient starts at any of these incremental doses			
2	50						2	50				
3	40						3	40				
4	35						4	35				
5	30						5	30				
6	25						6	25				
7	20						7	20				
8	15	3			1	Blinded	8	17.5	3	1		
9	12.5	2	1		1		9	17.5	3	1		
10	12.5	2	1				10	15	3			
11	10	2			1		11	15	3			
12	9	1		4			12	12.5	2	1		2
13	8	1		3			13	10	2			2
14	7	1		2			14	10	2			1
15	6	1		1			15	10	2			
16	6	1		1			16	10	2			
17	5	1			4		17	9	1		4	
18	5	1			4		18	9	1		4	
19	4			4	1		19	9	1		4	
20	4			4	1		20	9	1		4	
21	3			3	1		21	8	1		3	
22	3			3	1		22	8	1		3	
23	2			2	2		23	8	1		3	
24	2			2	2		24	8	1		3	
25	1			1	2		25	7	1		2	
26	1			1	2		26	7	1		2	
27	0				3		27	7	1		2	
28	0				3		28	7	1		2	
29	0				2		29	6	1		1	
30	0				2		30	6	1		1	
31	0				2		31	6	1		1	
32	0				2		32	6	1		1	
33	0				1		33	5	1			
34	0				1		34	5	1			
35	0				1		35	5	1			
36	0				1		36	5	1			
37	0				4		37	4			4	
38	0				4		38	4			4	
39	0				4		39	4			4	
40	0				4		40	4			4	
41	0				3		41	3			3	
42	0				3		42	3			3	
43	0				3		43	3			3	
44	0				3		44	3			3	
45	0				2		45	2			2	
46	0				2		46	2			2	
47	0				2		47	2			2	
48	0				2		48	2			2	
49	0				1		49	1			1	



Tabel 9-1. Resultater fra SELECT-GCA, tilbagefald efter endt behandling

	Patienter, som fortsætter behandling med. Upadacitinib (N = 68)	Patienter, som overgår til behandling med placebo efter 52 uger (N = 35)	Absolut effektforskel, % (95 % KI) (N = 35)
Maintenance of remission from week 52 through week 104— no. (% [95% CI])	47 (68.6) [57.5, 79.8]	10 (28.6) [13.6, 43.5]	40.3 [22.1, 58.6] p < .0001
Cumulative GC exposure— median, mg [95% CI]			
Baseline through week 104	1528.0 [1150.0, 1615.0]	2204.2 [1230.0, 3896.3]	p = .001
Week 52 through week 104	0 [0, 0]	1048.0 [50.0, 2716.0]	p < .0001
Time to first disease flare from week 52 through week 104— median, weeks [95% CI]	NE [NE, NE]	70.4 [60.1, NE]	p < .0001
Experienced at least 1 disease flare from week 52 through week 104— % [95% CI]	15.5 [8.4, 34.9]	59.1 [43.2, 75.6]	0.12 [0.05, 0.31] p < .0001
Complete remission at week 104— no. (% [95% CI])	50 (73.1) [62.5, 83.7]	10 (28.6) [13.6, 43.5]	45.1 [27.9, 62.3] P < .0001
Number of disease flares per patient per year—no. [95% CI]	0.1 [0.1, 0.3]	0.7 [0.5, 1.0]	0.2 [0.1, 0.4] p < .0001

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk