

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tocilizumab til kæmpecelle arteritis

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

Medicinrådets konklusion

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

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

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

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

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

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

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

Kortikosteroider

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

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

Methotrexat som steroidbesparende behandling

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

2.2 Tocilizumab

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

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

3 Metode

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

Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

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

5 Databehandling

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

Databehandling i den endelige ansøgning

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

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

Vurdering af datagrundlag

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

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Klinisk spørgsmål 1

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

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

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

Population

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

Tabel 1. Populationskarakteristika ved studiestart af GiACTA.

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

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Dødelighed (kritisk)

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

Remission efter 52 uger (kritisk)

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

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

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

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

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

Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Forskel på 5 procentpoint	-10,5 procentpoint [95 % CI: -2,4;25,0] (udregnet af ansøger)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00
	Ingen merværdi	Konfidensinterval indeholder 1,00
Evidensens kvalitet	Lav	0,59 [95 % CI: 0,30;1,14] (udregnet af ansøger)

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

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

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

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

6.2 Klinisk spørgsmål 2

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

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

6.2.1 Gennemgang af studier

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

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Dødelighed (kritisk)

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

Remission efter 52 uger (kritisk)

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

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

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

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

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

Reduktion i akkumuleret dosis prednisolon efter 52 uger (vigtig)

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

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

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

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

Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Forskel på 5 procentpoint		-11,2 procentpoint [95 % CI: -4,4;26,4] (udregnet af ansøger)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75 og risiko > 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Konfidensinterval indeholder 1,00	0,56 [95 % CI: 0,24;1,29] (udregnet af ansøger)
Evidensens kvalitet	lav		

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

6.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

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

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

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

7 Andre overvejelser

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

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at:

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

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at:

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

11 Referencer

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

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

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

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

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

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

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

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

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

14 Bilag 3: GiACTA studiets 26 ugers prednisolonedtrapningsplan

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