

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_098

Tocilizumab (RoActemra) til
behandling av kjempecellearteritt hos
voksne - Ny vurdering

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-04-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår», for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlet RoActemra (tocilizumab). Legemiddelverket har utført en ny vurdering av tocilizumab i henhold til bestilling ID2020_098: Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt - Ny vurdering. Denne nye vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche samt Legemiddelverkets tidligere metodevurdering fra 2018 (ID2017_023) (1), og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Tocilizumab til behandling av kjempecellearteritt (KCA) ble i 2018 metodevurdert av Statens legemiddelverk (1), og ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder i august 2018 pga. for høy legemiddelkostnad. Etter forslag fra kliniker, og basert på data med lengre oppfølgingstid fra den kliniske studien, har Bestillerforum bestilt en ny vurdering av tocilizumab. Kliniker foreslo en ny vurdering for pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat. Av totalt om lag 400 pasienter årlig med KCA i Norge, utgjør dette 60 – 80 pasienter ifølge kliniske eksperter.

Behandling av KCA i norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles KCA med prednisolon. Ved kraftig tilbakefall eller behandlingsrefraktær KCA anbefales i tillegg oppstart med metotreksat.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av tocilizumab ved KCA er undersøkt i den randomiserte kliniske studien GiACTA del 1 (studievarighet 52 uker), hvor 162 mg tocilizumab + prednison ble sammenlignet med prednison alene. Pasientene kunne fortsette i en egen oppfølgingsstudie de neste 2 årene (GiACTA del 2) (2). Effektdata fra GiACTA del 1 lå til grunn for den forrige metodevurderingen fra 2018 (1). I GiACTA del 1 ble det vist at tocilizumab + prednison reduserer sykdomsaktivitet og tilbakefall hos pasienter med KCA sammenlignet med prednison alene, så lenge pasienten står på behandlingen. GiACTA del 1 viste også at pasientene som fikk tocilizumab brukte mindre prednison enn pasienter som ikke fikk tocilizumab. Pasienter med tilbakefall og refraktære pasienter behandles lenge med høye doser steroider, og er dermed mer utsatt for steroiderelaterte bivirkninger. GiACTA viser bedre effekt av tocilizumab i denne subgruppen enn for totalpopulasjonen, både i dosereduksjon av prednison og i risiko for nye oppbluss. I denne subgruppen er det imidlertid få pasienter i hver arm, og dataene er mer usikre (6).

Effektdata fra GiACTA del 2 viste at 25 av 59 pasienter (42 %) som var i klinisk remisjon etter 1 års behandling med ukentlig tocilizumab, og som deretter avsluttet tocilizumab behandlingen, fortsatt var i klinisk remisjon etter 2 år uten behandling (2). Median kumulativ glukokortikoiddose over 3 år var lavere for pasienter som opprinnelig var randomisert til å få tocilizumab sammenliknet med pasienter som ikke fikk tocilizumab i første del av studien. Pasienter som opplevde tilbakefall og som ble behandlet med tocilizumab gikk tilbake til klinisk remisjon og bivirkningsprofilen var den samme som i GiACTA del 1.

Hoveddriveren for kostnadseffektiviteten i metodevurderingen av tocilizumab fra 2018, var antagelsene om langtidseffekt etter at behandling med tocilizumab avsluttes etter ett år. Roche antok vedvarende effekt av tocilizumab etter behandlingsstopp, dvs. lavere risiko for nye oppbluss i tocilizumab-armen enn i komparatorarmen. Legemiddelverket forutsatte imidlertid at tocilizumab ikke hadde effekt etter avsluttet behandling, dvs. at det var lik sannsynlighet for nye oppbluss i tocilizumab-armen som i komparatorarmen (1). Resultater fra GiACTA del 2 endrer ikke Legemiddelverkets vurdering fra 2018. Dataene tyder ikke på at det er mindre sannsynlig at pasientene får oppbluss i tiden etter aktiv behandling med tocilizumab enn med placebo.

Alvorlighet og helsetap

I forrige metodevurdering fra 2018 (ID2017_023) har Legemiddelverket beregnet at KCA for total populasjon behandlet med prednisolon har et absolutt prognosetap (APT) på under 1 QALY (1). Subgruppen i denne metodevurderingen sannsynligvis har noe høyere alvorlighet enn generell KCA populasjon.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har i den forrige metodevurderingen fra 2018 beregnet en merkostnad for tocilizumab sammenlignet med prednisolon på 3,6 mill NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for hele KCA populasjonen (AUP ekskl. mva) og omtrent [REDACTED] NOK per QALY for refraktære pasienter (IKER for refraktær subgruppe ble rapportert kun med LIS pris).

Roche har ikke levert en oppdatert helseøkonomisk analyse. Roche begrunner dette med at nye data fra GiACTA del 2 samt uendret pris for tocilizumab ikke forandrer sentrale forutsetninger fra forrige analyse i en slik grad at det vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen.

INNHold

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHold	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 KJEMPECELLEARTERITT	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHET OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV KJEMPECELLEARTERITT.....	9
1.4.1 <i>Behandling med tocilizumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av tocilizumab i behandlingstilbudet</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 KLINISKE DATA VED TIDLIGERE METODEVURDERING (GIACTA DEL 1).....	12
2.2 KLINISKE DATA VED NÅVÆRENDE METODEVURDERING (GIACTA DEL 2)	13
3 HELSEØKONOMISK ANALYSE	16
3.1 OPPSUMMERING FRA TIDLIGERE METODEVURDERING (ID2017_023)	16
3.2 OPPSUMMERING FRA NÅVÆRENDE METODEVURDERING	18
4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	20
REFERANSER.....	21
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	22

LOGG

Bestilling:	ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt - Ny vurdering.
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt, inkludert en vurdering av om den fremlagte dokumentasjonen fører til et endret utfall sammenliknet med tidligere beslutning.
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS
Preparat:	RoActemra
Virkestoff:	Tocilizumab
Indikasjon:	Behandling av kjempecellearteritt hos voksne
ATC-nr:	L04AC07
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	29.03.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17.06.2021
LIS kontakttet for første gang av Legemiddelverket.	30.08.2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	24.12.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21.01.2022
Rapport ferdigstilt	12.04.2022
Saksbehandlingstid	299 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 271 dager.
Saksutreder	Zinajda Zolic-Karlsson
Kliniske eksperter	Bjørg-Tilde Fevang Lene Brekke
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av forutsetninger i rapporten (bl. a pasientgrunnlag, norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review».	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AE	Uønsket medisinsk hendelse
ALAT	Alanin transferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
CRP	C-reaktivt protein
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL 5 dimensions
ESR	Erytrocytt sedimentasjonsrate
HR	Hazardrate
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KCA	Kjempecellearteritt
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
Mva	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TCZ	tocilizumab

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemidlet tocilizumab (RoActemra). Legemiddelverket har utført en ny vurdering av tocilizumab i henhold til bestilling ID2020_098 «Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt - Ny vurdering», og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum (14.12.2020):

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt, inkludert en vurdering av om den fremlagte dokumentasjonen fører til et endret utfall sammenliknet med tidligere beslutning.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. Roche har levert en oppsummering av dokumentasjonen som lå til grunn for den tidligere metodevurderingen (herunder første delen av GiACTA studien) samt data fra andre delen av GiACTA studien, og en beskrivelse av hvordan nye data eventuelt vil kunne påvirke tidligere helseøkonomiske resultater. Roche har ikke levert ny eller oppdatert helseøkonomisk modell. Roche begrunner dette med at nye data fra GiACTA del 2 ikke forandrer sentrale forutsetninger i en slik grad at det vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten.

Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt (KCA) ble i 2018 metodevurdert av Statens legemiddelverk (ID2017_023). Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder basert på den metodevurderingen var at tocilizumab (RoActemra) ikke innføres til behandling av kjempecellearteritt (27.08.2018, Sak 092-2018).

Etter forslag fra klinikere har Bestillerforum 14. desember 2020 bestilt en ny vurdering av tocilizumab til behandling av KCA (Sak 217-20, forslag: ID2020_098). Siden forrige metodevurdering har nye data fra andre delen av GiACTA blitt publisert (2). Klinikere har foreslått å se på subgruppen av KCA pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt eller ikke tolererer metotreksat. Subpopulasjonen av refraktære pasienter fra GiACTA studien likner mest på den pasientgruppen som klinikere mener er aktuell for behandling med tocilizumab i Norge, men den er ikke direkte overførbare til subpopulasjon av pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt eller ikke tolererer metotreksat.

1.2 KJEMPECELLEARTERITT

Kjempecellearteritt (KCA) er en kronisk betennelse (vaskulitt) i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen, og spesielt tinninglappen (temporalarteriene). Den rammer i all hovedsak pasienter over 50 år. Kvinner rammes mer enn dobbelt så ofte som menn. De vanligste symptomene er hodepine, tyggesmerter og nedsatt allmenntilstand, og dersom tilstanden ikke behandles kan den føre til synsforstyrrelser og plutselig innsettende blindhet. Sykdommen er episodisk, og pasientene kan ha ett eller flere oppbluss av sykdommen (1).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Forekomsten av KCA varierer i ulike deler av verden. Norge har en av de høyeste rapporterte forekomstene i verden, med 16-36 tilfeller per 100 000 innbyggere hos befolkningen over 50 år. Dette tilsvarer 270-600 personer i året (1). I innspill til Bestillerforum skriver en kliniker at 30-40 pasienter årlig er aktuelle for behandling med tocilizumab i Norge (de som ikke får tilstrekkelig effekt eller får bivirkninger av metotreksat). De kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med anslår at det er om lag 400 nye pasienter per år med KCA i Norge, og at 15 – 20 % av disse pasientene kan være aktuelle for behandling med tocilizumab fordi de ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat. Dette tilsvarer 60 – 80 pasienter per år.

1.3 ALVORLIGHET OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har i forbindelse med den tidligere metodevurderingen av tocilizumab beregnet at KCA for total populasjon behandlet med prednisolon har et absolutt prognosetap (APT) på 0,2 QALYs (1). Aktuell subgruppe i denne metodevurderingen sannsynligvis har noe høyere alvorlighet enn generell KCA populasjon.

1.4 BEHANDLING AV KJEMPECELLEARTERITT

1.4.1 Behandling med tocilizumab

Indikasjon

Tocilizumab er indisert til behandling av kjempecellearteritt (KCA) hos voksne pasienter. Det er denne indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Tocilizumab er også indisert til behandling av revmatoid artritt (RA), systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA), polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (PJIA) og cytokinfrigjøringsyndrom (CRS).

Virkningsmekanisme

Tocilizumab binder spesifikt til både løselige og membranbundne interleukin-6 (IL-6)-reseptorer. Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mL-6R-mediert signalisering. IL-6 er en pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster og fremmer ulike betennelsestilstander.

Dosering

Anbefalt dose er 162 mg subkutan én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. Tocilizumab kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider. Monoterapi med tocilizumab skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall. Behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfectionsjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT. De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner.

For utfyllende informasjon om tocilizumab henvises det til preparatomtalen til RoActemra (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Norsk revmatologisk forening har utarbeidet en Nasjonal veileder i revmatologi og har i denne inkludert en egen prosedyre om KCA, som beskriver behandling av KCA i norsk klinisk praksis (3). Prosedyren er for tiden ute på høring, med høringsfrist i slutten av 2021, og det kan derfor tilkomme endringer i forhold til den nå publiserte versjonen (revidert oktober 2021). I henhold til denne prosedyren skal behandling med kortikosteroider startes umiddelbart hos pasienter der diagnosen KCA mistenkes.

For pasienter uten synsforstyrrelser anbefales en startdose med prednisolon på 40 mg/dag. For pasienter med synsforstyrrelser gis prednisolon 60 mg/dag eller metylprednisolon 500 mg (x1) intravenøst etter individuell vurdering. Deretter trappes prednisolon-dosen gradvis ned (over måneder) til en vedlikeholdsdose med prednisolon på 5 mg/dag, som anbefales kontinuert i minst 1 år. Videre nedtrapping med seponering som mål kan vurderes dersom pasienten har vært i remisjon i minst ett år. Ved tilbakefall økes prednisolon-dosen til siste effektive dose. Ved kraftig tilbakefall eller behandlingsrefraktær KCA anbefales i tillegg oppstart med metotreksat 20 mg/uke (fortrinnsvis som subkutan injeksjon). Dosen må reduseres ved høy alder eller ved nedsatt nyrefunksjon.

I veilederen står det at tocilizumab 162 mg/uke som subkutan injeksjon kan vurderes hvis pasienten har bivirkninger av eller får tilbakefall under behandling med metotreksat. Tocilizumab er imidlertid ikke innført til behandling av KCA (beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 27.08.2108).

Leflunomid eller azatioprin kan vurderes, men det framheves at det er sparsom evidens for denne behandlingen ved KCA (3).

1.4.3 Plassering av tocilizumab i behandlingstilbudet

Godkjent indikasjon for tocilizumab er til behandling av kjempecellearteritt hos voksne pasienter. I nasjonal veileder i revmatologi innenfor terapiområdet KCA er imidlertid anbefalt bruk av tocilizumab avgrenset til senere behandlingslinjer, dvs. til pasienter som har bivirkninger av eller får tilbakefall under behandling med metotreksat. Det er denne subgruppen kliniker har foreslått metodevurdering for.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med i denne metodevurderingen påpeker at plasseringen av metotreksat før tocilizumab i den norske prosedyren (høringsversjon) ikke er basert på vitenskapelig dokumentasjon. Klinikerne mener at litteraturgrunnlaget for å starte metotreksat i tillegg til prednisolon er mer heterogent og samlet sett av dårligere kvalitet enn for tocilizumab. Ifølge klinikerne foreligger det ingen publiserte studier om effekten av metotreksat med dosering 20 mg/uke (som anbefalt i prosedyren)

for pasienter med KCA, men det finnes noen mindre studier (ingen RCT) som viser noe effekt av lavere doser metotreksat.

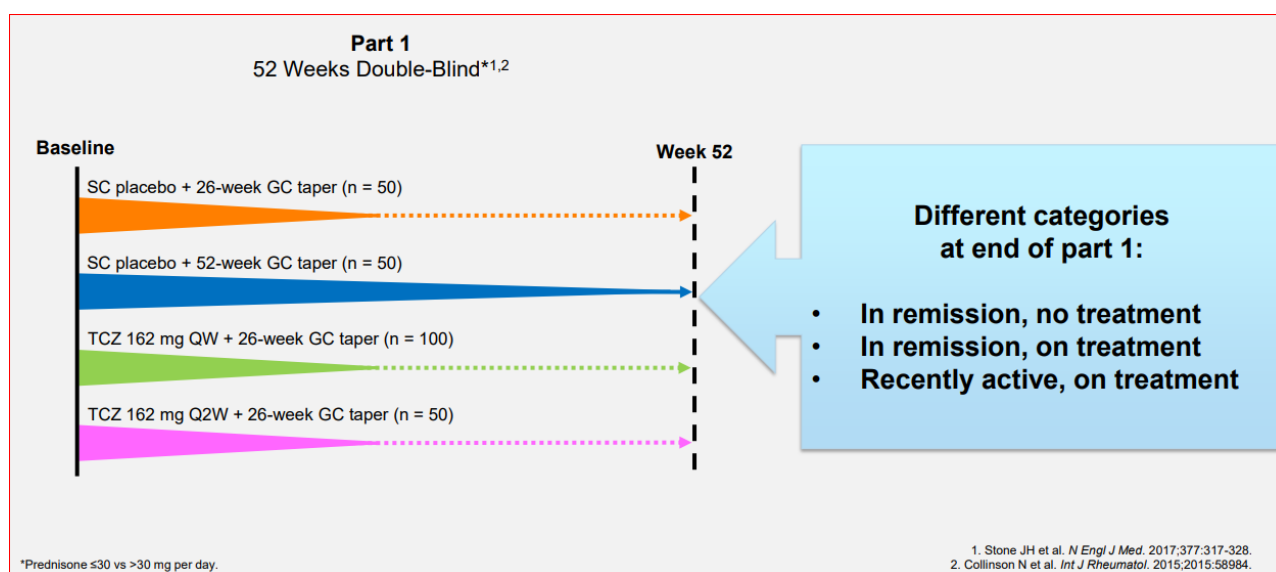
Klinikerne viser til at amerikanske og europeiske behandlingsretningslinjer for KCA har plassert tocilizumab tidligere enn metotreksat. De amerikanske retningslinjene anbefaler behandling med orale steroider og tocilizumab i kombinasjon allerede ved sykdomsdebut, fremfor steroider alene (8).

I de europeiske retningslinjene er monoterapi med orale steroider anbefalt ved ordinære tilfeller, men det åpnes for tidlig introduksjon av tocilizumab når det foreligger risikofaktorer ift steroidbruk, det vil si at tocilizumab er anbefalt fremfor metotreksat som prednisolonsparende medikament (9). Retningslinjene tar ikke hensyn til legemiddelkostnader, som kan være relevant hva som tas i bruk i klinisk praksis.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 KLINISKE DATA VED TIDLIGERE METODEVURDERING (GiACTA DEL 1)

Første delen av GiACTA studien danner grunnlaget for den tidligere gjennomførte metodevurderingen i 2018 (1). GiACTA del 1 var en 52-ukers, dobbeltblindet, randomisert studie hvor tocilizumab ble sammenliknet med placebo (begge i kombinasjon med kortikosteroider som ble gradvis nedtrappet).



Figur 1 GiACTA del 1 studiedesign. SC: standardbehandling. TCZ: tocilizumab. GC: glukokortikoid. QW: en gang i uka. Q2W: hver andre uke.

Effektdokumentasjon ble i 2018 oppsummert av Legemiddelverket (1):

Effekten av tocilizumab (i kombinasjon med kortikosteroider) ble sammenliknet med kortikosteroider alene/som monoterapi i den randomiserte kliniske studien GiACTA. Pasientene ble randomisert til å motta tocilizumab 162 mg (hver uke eller annenhver uke, i kombinasjon med prednison), eller til prednison som monoterapi. Pasientene ble behandlet med tocilizumab i 52 uker i denne studien. Pasienter med aktiv sykdom kunne fortsette behandlingen med tocilizumab i en egen oppfølgingsstudie.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert. Tocilizumab har i kliniske studier vist at det reduserer sykdomsaktivitet og tilbakefall hos pasienter med kjempecellearteritt sammenliknet med prednisolon, så lenge pasienten står på behandlingen. Den kliniske studien viste også at pasientene brukte mindre prednisolon enn pasienter som ikke fikk tocilizumab.

Pasienter med tilbakefall/refraktære pasienter var i GiACTA definert som: *“diagnosis of GCA > 6 weeks before baseline visit, previous treatment with ≥ 40 mg/day prednisone (or equivalent) for at least 2 consecutive weeks at any time, and active GCA within 6 weeks of baseline visit. This included patients who had previously achieved remission and subsequently flared and those who had not achieved remission since the diagnosis of disease (1).*

For subgruppen med tilbakefall/refraktære pasienter, skrev Legemiddelverket:

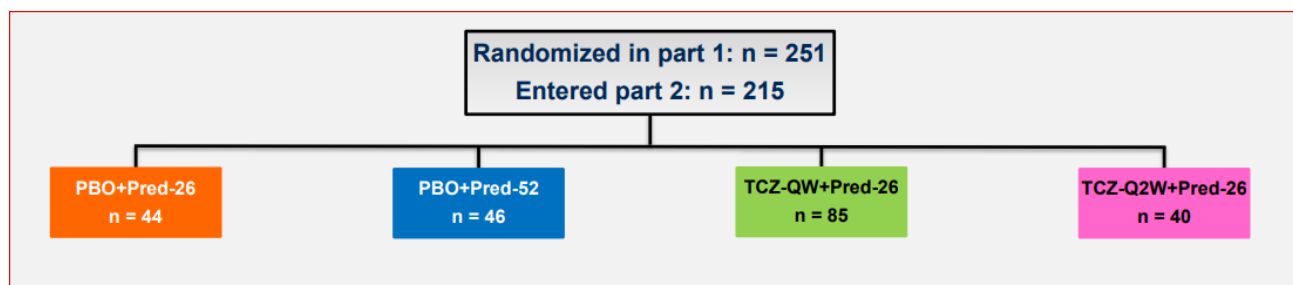
Refraktære pasienter behandles lenge med høye doser steroider, og er dermed mer utsatt for steroiderelaterte bivirkninger. GiACTA viser bedre effekt av tocilizumab i denne subgruppen enn for totalpopulasjonen, både i dosereduksjon av prednison og i risiko for nye oppbluss. I denne subgruppen er det imidlertid få pasienter i hver arm, og dataene er mer usikre.

2.2 KLINISKE DATA VED NÅVÆRENDE METODEVURDERING (GiACTA DEL 2)

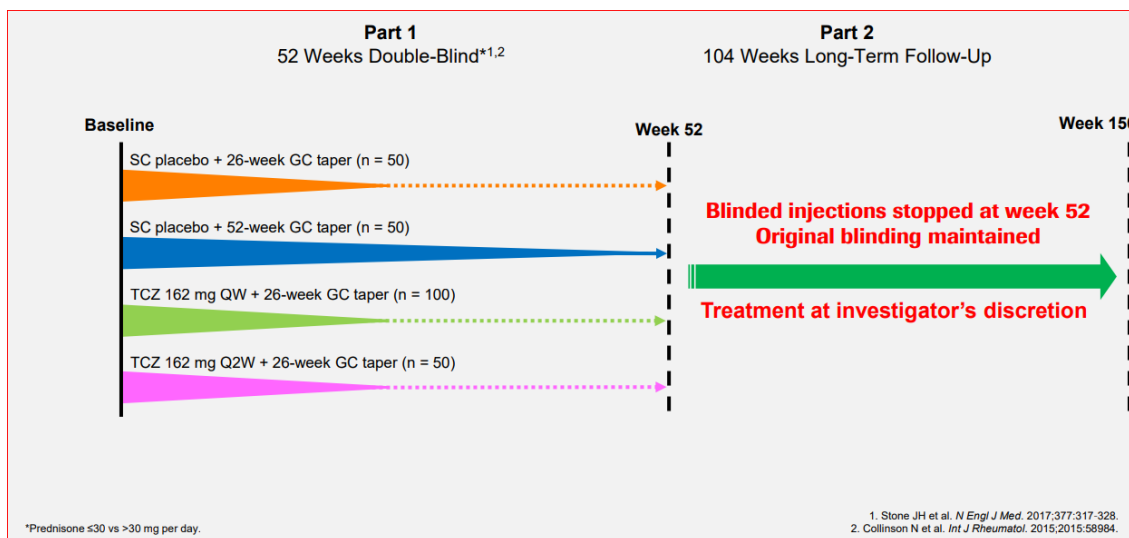
Legemiddelverket har mottatt oppdaterte studiedata fra andre delen av GiACTA studien i forbindelse med ny vurdering av tocilizumab (2). I andre delen av GiACTA studien ble behandling gitt ut fra legens vurdering (ingen randomisering, åpent studiedesign), og pasientene kunne enten få ingen behandling, tocilizumab, glukokortikoider, metotreksat eller en kombinasjon av disse. Behandlingsvarighet var to år (uke 52-156). Etter 52 uker (GiACTA del 1) var pasientene delt i tre kategorier (i klinisk remisjon og uten behandling, i remisjon og fortsatt under behandling, og de med nylig aktiv sykdom og under behandling) som vist i Figur 1 (6).

Kliniske utfallsmål i denne delen av studien var:

- Opprettholdelse av effekt (vurdert av kliniker ved klinisk remisjon og definert som fravær av tilbakefall)
- kumulativ glukokortikoiddose
- langtids sikkerhet



Figur 2 Fordeling av pasienter i behandlingsarmer og doser i GiACTA del 2 (2). PBO: placebo. Pred: prednison. TCZ: tocilizumab. QW: 1x i uka. 26: I 26 uker. 52: i 52 uker. Q2W: hver andre uke.



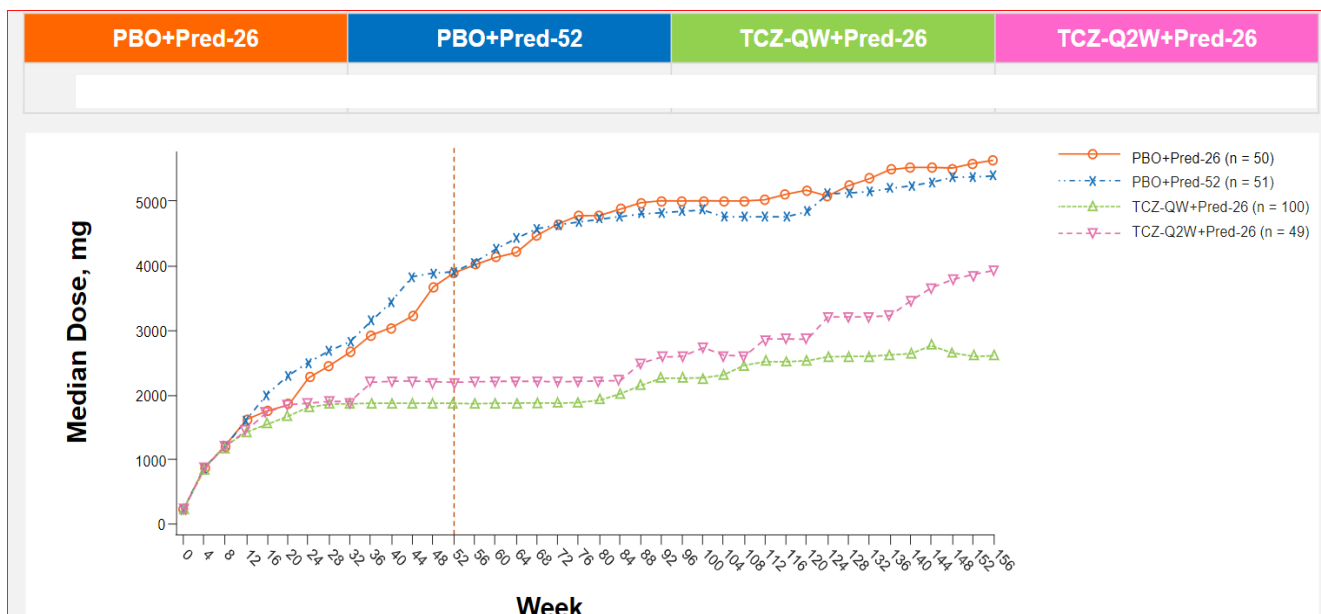
Figur 3 GiACTA del 1 (randomisert) og del 2 (ikke randomisert) (5).

GiACTA del 1 studien inkluderte 251 pasienter. Av disse deltok 215 pasienter (86 %) i GiACTA del 2 studien. Blant de 81 pasientene fra GiACTA del 1 studien som ble randomisert til å få tocilizumab ukentlig og hadde klinisk remisjon etter 1 års behandling, var det 59 pasienter som startet i GiACTA del 2 uten behandling. 25 av disse 59 pasientene (42 %) opprettholdt klinisk remisjon uten behov for behandling (tocilizumab-fri og glukokortikoid-fri) gjennom hele del 2 av studien (2). Tocilizumab behandlingen gjenopprettet klinisk remisjon blant pasienter som opplevde tilbakefall i GiACTA del 2 og ble behandlet (median tid til remisjon: 15 dager for tocilizumab alene [n = 17]; 16 dager for tocilizumab + glukokortikoider [n=36]; og 54 dager for glukokortikoider alene [n=27]). Ingen nye eller uventede bivirkninger ble rapportert i løpet av de totalt tre årene som studien pågikk (GiACTA del 1 og del 2).

En av hovedfordelene med tocilizumab behandling under første delen av GiACTA studien var reduksjonen av median kumulativ prednisondose over ett år. Median kumulativ glukokortikoid dose i mg over tre år var fortsatt lavere hos pasienter som opprinnelig ble randomisert til å få tocilizumab sammenliknet med pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo, som vist i Figur 4 (for detaljer se Tabell 1).

Tabell 1 Median kumulative glukokortikoiddoser over 3 år fra GiACTA del 1 og del 2 (5)

	Tocilizumab (1 x ukentlig)	Tocilizumab (hver 2. uke)	Placebo med nedtrapping av prednison over 26-uker	Placebo med nedtrapping av prednison over 52-uker
Median kumulativ glukokortikoid dose over 3 år	2647 mg (1987–3507)	3948 mg (2352–5186)	5277 mg (3944–6685)	5323 mg (3900–6951)
Tocilizumab 1x ukentlig vs. placebo	p≤0,001			
Tocilizumab hver 2. uke vs. placebo	p<0,05			



Figur 4 Median kumulativ glukokortikoid dose i mg over tre år (2).

EMA oppsummerer endelig studierapport fra GiACTA slik: *“Final report from study WA28119 (GiACTA) including Part 2 and the 3-year results of the entire study was submitted. Overall, the Part 1 and 2 combined efficacy analyses demonstrated that 1 year of RoActemra treatment during Part 1 had prolonged benefits in terms of sustained disease control and GC sparing over the course of the 3-year study. Time to giant cell arteritis (GCA) flare was longer, and the cumulative glucocorticoids (GC) dose was lower, for patients who had received RoActemra during Part 1 than for patients who had received placebo, particularly for patients who had received RoActemra QW.*

Although approximately half of the RoActemra patients in clinical remission at Week 52 experienced flare after stopping treatment with RoActemra, indicating a potential need for RoActemra therapy beyond 1 year, retreatment with RoActemra appeared to be effective in treating patients who flared. No new safety signals were reported over the 3-year study period for patients that received RoActemra, and the results were consistent with the established safety profile of RoActemra, and the safety results obtained for GCA patients in Part 1 of the study. No new safety concerns were identified. Overall, based on these efficacy and safety results no change to the product information was deemed necessary”.

3 HELSEØKONOMISK ANALYSE

3.1 OPPSUMMERING FRA TIDLIGERE METODEVURDERING (ID2017_023)

Hoveddriverne bak resultatene for kostnadseffektivitet var antakelsen om varighet av behandlingseffekten utover behandlingsperioden med tocilizumab, samt behandlingsvarigheten med tocilizumab ved sykdomsoppbluss. Metodevurderingen av tocilizumab for behandling av pasienter med KCA var basert på data fra GiACTA del 1 studien, med noe støtte fra foreløpige data fra oppfølgingsstudien (del 2). Det som påvirket forskjellen i beregningene av kostnadseffektiviteten mellom Roches og Legemiddelverkets analyser aller mest var sannsynligheten for nye oppbluss benyttet i den helseøkonomiske modellen. Roche antok at effekten av tocilizumab vedvarer også etter at pasientene har sluttet med tocilizumab – og at denne effekten varer livet ut. Risikoen for etterfølgende oppbluss ble derfor i modellen satt betydelig lavere i gruppen som fikk tocilizumab enn i placebo-gruppen. Legemiddelverket mente at tilgjengelige kliniske data ikke støttet antakelsen om ulik sannsynlighet for nye oppbluss for de ulike behandlingsarmene etter behandlingsstans. I modellen var det mulig å sette risikoen for oppbluss etter behandlingsstans lik i alle behandlingsarmene, og dette ble gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabellen under viser en oversikt over de viktigste forskjellene som lå til grunn i de helseøkonomiske analysene fra Roche og Legemiddelverket.

Tabell 2 Legemiddelverkets forutsetninger mot Roches forutsetninger i den tidligere metodevurderingen (ID2017_023) (1)

Variabel	Legemiddelverkets analyse	Roches analyse
Alder	73,6 år (fra norsk studie)	69,0 år (fra GiACTA)
Tid til første oppbluss	Parametrisk ekstrapolert med eksponensiell funksjon for både tocilizumab-arm og komparator	Parametrisk ekstrapolert med Weibull funksjon for tocilizumab-arm og eksponensiell funksjon for komparator
Langtidseffekt av tocilizumab	Ingen effekt av tocilizumab etter behandlingsstopp. Dvs. lik sannsynlighet for nye oppbluss i tocilizumab- og komparatorarm etter 52 uker	Vedvarende effekt av tocilizumab etter behandlingsstopp. Dvs. lavere risiko for nye oppbluss etter i tocilizumab-armen enn i komparatorarmen etter 52 uker.
Dosering av prednisolon	Basert på data fra GiACTA	Basert på data fra registerstudie
Behandling ved nye oppbluss	12 uker behandling med tocilizumab	4 uker behandling med tocilizumab

Tabell 3 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse fra 2018 (maks AUP uten mva) (1)

Med listepriis	Tocilizumab dosering hver uke	Prednisolon monoterapi	Differanse
Totale kostnader	199 000	27 000	172 000
Totale QALYs	7,77	7,72	0,05
Totale leveår	10,33	10,33	
Merkostnad per vunnet QALY			3 600 000
Merkostnad per vunnet leveår			

Tabell 4 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse fra 2018 (LIS rabatterte priser) (1)

Med LIS-priser	Tocilizumab dosering hver uke (QW1)	Prednisolon monoterapi	Differanse QW1
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	7,770	7,72	0,05
Totale leveår	10,33	10,33	
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			N/A

Legemiddelverket har også beregnet IKER for subgruppen med tilbakefall/refraktære pasienter.

Tabell 5 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår med LIS-priser uten mva. (tallene er avrundet) for pasienter med tilbakefall/refraktære

Med LIS-priser	Tocilizumab dosering hver uke (QW1)	Tocilizumab dosering hver 2. uke (QW2)	Prednisolon monoterapi	Differanse QW1	Differanse QW2
Totale kostnader	████████	████████	████████	████████	████████
Totale QALYs	7,77	7,76	7,71	0,06	0,05
Totale leveår	10,33	10,33	10,33	-	-
Merkostnad per vunnet QALY				████████	████████
Merkostnad per vunnet leveår				██	██

Legemiddelverkets konklusjon av kostnadseffektivitetskriteriet:

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av tocilizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad for tocilizumab sammenlignet med prednisolon 3,6 millioner kroner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens listepriiser for behandling hver uke. Med LIS-priiser blir merkostnad per QALY om lag [redacted] per QALY for behandling hver uke.

3.2 OPPSUMMERING FRA NÅVÆRENDE METODEVURDERING

Roche har ikke levert en oppdatert helseøkonomisk analyse, hverken på hele studiepopulasjonen eller på subgruppen av pasienter med tilbakefall/refraktære pasienter. Roche har heller ikke tilbudt lavere pris for tocilizumab.

I tidligere metodevurdering fra 2018 (ID2017_023) har Legemiddelverket endret forutsetningen til Roche om at effekten av tocilizumab vedvarer i lang tid etter at behandlingen er avsluttet. Denne forutsetningen hadde den største påvirkningen på IKER (1). Etter avsluttet behandling med tocilizumab, antok Roche lavere risiko for nye oppbluss i tocilizumab-armen enn i placeboarmen, mens Legemiddelverket antok lik risiko mellom armene, se kapittel 3.1.

Data fra GiACTA del 2, viser at av pasientene som ved uke 52 var i klinisk remisjon og uten behandling med tocilizumab eller glukokortikoider, var det det 25/59 pasienter (42 %) i tocilizumab-armen (QW) som opprettholdt klinisk remisjon uten behov for behandling gjennom del 2. I placeboarmene var andelen som opprettholdt remisjon i GiACTA del 2 noe høyere, hhv. 7/12 pasienter (58 %) og 10/16 pasienter (63 %) ved nedtrapping av prednison over 26 uker og 52 uker (se Tabell 6). Legemiddelverket vurderer, som i forrige metodevurdering, at selv om dataene fra GiACTA del 2 er på få pasienter, er det ingenting som tyder på at det er mindre sannsynlig at pasientene får oppbluss i tiden etter aktiv behandling med tocilizumab enn med placebo.

Tabell 6 Remisjon per behandlingsarm i GiACTA del 2 (kilde: Stone et al. 2021, Lancet Rheumatology)

	Placebo-26-week	Placebo-52-week	Tocilizumab-weekly	Tocilizumab-every-other-week
In clinical remission at week 52*	33/44 (75%)	34/46 (74%)	81/85 (95%)	36/40 (90%)
Maintained clinical remission throughout part two, regardless of tocilizumab and glucocorticoid treatment†	18/33 (55%)	20/34 (59%)	38/81 (47%)	13/36 (36%)
Maintained clinical remission throughout part two and tocilizumab-free and glucocorticoid-free throughout part two‡	7/18 (39%)	10/20 (50%)	25/38 (66%)	8/13 (62%)
In clinical remission at week 52 and receiving no tocilizumab and glucocorticoid treatment at week 52*	12/44 (27%)	16/46 (35%)	59/85 (69%)	28/40 (70%)
In clinical remission at week 52, receiving no tocilizumab and glucocorticoid treatment at week 52, and maintained tocilizumab- and glucocorticoid-free clinical remission throughout part two§	7/12 (58%)	10/16 (63%)	25/59 (42%)	8/28 (29%)

Data are n/N (%). Data on patients who completed week 52 and entered part two of the trial. Clinical remission was defined as the absence of disease activity as determined by the investigator. *Percentages based on number of patients who completed week 52. †Percentages based on number of patients in clinical remission at week 52. ‡Percentages based on number of patients who maintained clinical remission throughout part two. §Percentages based on number of patients in clinical remission at week 52 and receiving no tocilizumab and glucocorticoid treatment at week 52.

Table 1: Remission in part two according to randomly assigned treatment in part one

I innspill til Bestillerforum foreslår kliniker at frekvensen av tocilizumab-dosering vurderes etter 6 måneder, og at ved klinisk remisjon kan tocilizumab-intervallet økes med 1 uke hver 3. måned. I GiACTA del 1 ble pasientene randomisert til å motta tocilizumab enten hver uke (Q1W) eller annenhver uke (Q2W). Pasientene seponerte tocilizumab etter 52 uker, men pasienter med aktiv sykdom kunne fortsette å bruke tocilizumab ukentlig i en egen oppfølgingsstudie. Anbefalt dosering i preparatomtalen er at tocilizumab gis hver uke, og at behandling >52 uker bestemmes mhp. sykdomsaktivitet, legens skjønns og pasientens valg.

Legemiddelverket vurderer at doseringsregimet som foreslås av kliniker kan være fornuftig, men at det i en metodevurdering er problematisk å basere seg på en doseringshyppighet som ikke er i samsvar med den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, og som det ikke finnes kliniske data for. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at det finnes lite data å basere doseringsforslaget på. De viser til at ukentlig dosering samlet sett kommer best ut i GiACTA-studien, men at det foreløpig er lite langtidsdata. Optimalt tidspunkt for nedtrapping/seponering av tocilizumab etter oppnådd remisjon er derfor i stor grad uavklart. Klinikerne viser til publikasjoner av små, enarmede studier som har utforsket nedtrapping/seponering av tocilizumab og tocilizumab monoterapi.

I mangel på kliniske data vil det ikke være mulig å vurdere effekten og dermed heller ikke kostnadseffektiviteten ved et doseringsregime der tocilizumab-intervallet økes. IKER er beregnet til [REDACTED] NOK/QALY ved ukentlig dosering og [REDACTED] NOK/QALY ved dosering annenhver uke (LIS pris), se Tabell 5.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Klinikeren som foreslo en ny vurdering av tocilizumab til behandling av KCA, mente at pasienter som ikke tolererer eller ikke får tilstrekkelig effekt av metotreksat, vil være aktuelle for behandling med tocilizumab i norsk klinisk praksis. Pasienter med tilbakefall og refraktære pasienter fra GiACTA-studien ligner på denne pasientgruppen, men er ikke direkte overførbar. GiACTA del 1 viste bedre effekt av tocilizumab i denne subgruppen enn for totalpopulasjonen, både i dosereduksjon av prednison og i risiko for nye oppbluss. I forrige metodevurdering beregnet Legemiddelverket en IKER på [REDACTED] QALY med rabattert pris for denne subgruppen.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter at det trolig er en subgruppe av pasienter med KCA der prednisolon alene ikke er tilstrekkelig, som vil være aktuell for behandling med tocilizumab i norsk klinisk praksis.

Roche har ikke levert en helseøkonomisk analyse eller budsjettberegning til denne revurderingen. Legemiddelverket mener at det er svært lite sannsynlig at en ny analyse, basert på siste tilgjengelige resultater fra GiACTA del 2 studien, og med uendret pris for tocilizumab, vil føre til endringer av betydning for beregnet merkostnad per vunnet QALY.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av tocilizumab til behandling av KCA vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Patentet for tocilizumab utløp i 2017 i EU, og det forventes en betydelig prisreduksjon når biotilsvarende konkurranse kommer på markedet.

Statens legemiddelverk,

12-04-2022

Anette Grøvan
Enhetsleder

Zinajda Zolic-Karlsson
Saksutreder

REFERANSER

- (1) Hurtig metodevurdering av legemiddelet Roactemra (tocilizumab). Bestilling ID2017_023, Statens legemiddelverk 2018
- (2) Stone JH, Aringer M, Blockmans D, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. *Lancet Rheumatology*. 2021.; S2665-9913(21)00038-2.
- (3) Andreas P. Diamantopoulos et al. Prosedyren om kjempecellearteritt. Nasjonal veileder i revmatologi, versjon 1.1.
- (4) EPAR, Summary of Product Characteristics. RoActemra 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. European Medicines Agency. Updated 22.11.2021.
- (5) John H. Stone et al. Long-Term Outcome of Tocilizumab for Patients With Giant Cell Arteritis: Results From Part 2 of the GiACTA Trial, EURAL Oral presentation Jun 12, 2019.
- (6) John H. Stone et al. Trial of tocilizumab in Giant Cell Arthritis, *N Engl J Med* 2017; 377:317-328
- (7) Stone JH et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 29:keab780. doi: 10.1093/rheumatology/keab780. Epub ahead of print. PMID: 34718434.
- (8) Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349-65
- (9) Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30).

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

First and foremost, Roche would like to thank the Norwegian Medicines Agency (NoMA) for the efficient handling of this submission.

In Norwegian clinical practice, patients with Giant Cell Arteritis (GCA) are treated with corticosteroids at doses >40mg/day for 2-4 weeks with tapering following clinical response. Patients with GCA have 50 % increased risk of flare one-year post diagnosis, of which 50-70% experience a minor flare that can be retreated with corticosteroids. The remaining 30-50% experience a major flare, which involves inflammation of aorta, and subsequent aneurysms or stenoses that may cause serious ischemic manifestations. Approximately 50% of those patients treated with Methotrexate (MTX) will experience subsequent flares. These patients are then treated with higher doses of corticosteroids. The current treatment regime represents a high burden to patients due to the increased steroid usage and accompanying toxicity. There is a clear unmet need for GCA patients experiencing severe flare-ups after initial corticosteroid treatment. This was also identified by a group of local clinicians, who have subsequently launched a request for renewed assessment of treatment with Tocilizumab in this patient group based on improved efficacy data generated with the GiACTA part two trial.

In the GiACTA trial part two, 42% of patients maintained Tocilizumab-free and glucocorticoid-free clinical remission throughout the trial. Among patients who achieved clinical remission at week 52 and experienced their first relapse in part two, only 10% had started with TCZ before relapse compared to 37% of patients who had started on prednisone before relapse. Median cumulative glucocorticoid doses over 3 years were drastically reduced in patients receiving Tocilizumab once a week compared to placebo groups, which is anticipated to reduce well documented side effects associated with prolonged use of high prednisone use. No new or unexpected safety findings were reported over the full 3 years of the study.

Based on the GiACTA trial, the indication for Tocilizumab is (SmPC point 4.2):

“The recommended posology is subcutaneous 162 mg once every week in combination with a tapering course of glucocorticoids. RoActemra can be used alone following discontinuation of glucocorticoids. RoActemra monotherapy should not be used for the treatment of acute relapses (see 4.4). Based upon the chronic nature of GCA, treatment beyond 52 weeks should be guided by disease activity, physician discretion, and patient choice”

According to the indication in the SmPC, RoActemra is approved for treating GCA patients in combination with tapering of glucocorticoids. Based on estimates and clinical considerations by key clinical GCA experts in Norway (Innspill til oppdrag), the expected number of eligible patients experiencing flare-ups after initial glucocorticoid and Methotrexate treatment is estimated to be between 30 to 40. Clinical experts consulted by NoMA set the patients numbers higher, to 60-80 eligible patients. The discrepancy in estimated patient numbers stems from different patient populations where NoMA, in accordance with the ordering, examined the amount of patients for the entire indication. Roche on the other hand uses the patient number as provided in the “Innspill til oppdrag” by local clinicians, since this is where the medical need was established and how in Norwegian clinical practice RoActemra will be used. Therefore, the patient numbers estimated by NoMA in the report are likely to be too high, as the use of RoActemra is anticipated to be more restrictive than the indication suggests.

Roche did not anticipate re-submitting an updated HTA application based on the GIACTA trial part two, but did so based on the discussions with key clinicians highlighting the unmet need for

approved therapies in this patient group.

Although it was not feasible to update the cost-effectiveness model, the improved efficacy results from GiACTA part two over the first part in both assessed populations, 1L GCA ITT and refractory patients, is expected to reduce the ICER. This is in most part due to the confirmed potential for long term effect, inducing sustained treatment free remission after week 52 in 42% of Tocilizumab treated patients. This assumption was core to the previous outcome assessment carried out by NoMA. A rebound effect as previously noted by NoMA and EMA as an eventuality, did not prove to be consistent with the GiACTA part two findings. Tocilizumab treatment was also effective in inducing remission after flare-up within a much shorter median time back to remission of 15-16 days compared to 54 days on glucocorticoids alone.

Tocilizumab after 1L corticosteroids and after relapse on Methotrexate treatment is where Norwegian clinicians have identified an unmet medical need and have applied to be using Tocilizumab for. This limitation of use is expected to have a positive impact on the budget impact, substantially limiting the additional cost burden to society