

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

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

## Indhold

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

## Forkortelser

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

## 1 Formål

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

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tocilizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tocilizumab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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

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

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

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

## 2.1 Nuværende behandling

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

### *Kortikosteroider*

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

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

### *Methotrexat som steroidbesparende behandling*

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

## 2.2 Tocilizumab

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

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

### 3 Kliniske spørgsmål

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

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

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

##### Population

Patienter diagnosticeret med GCA med biopsi og/eller billeddiagnostik.

##### Intervention

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

##### Komparator

Prednisolon nedtrapning i 52 uger

##### Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

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

##### Population

Patienter diagnosticeret med GCA med biopsi og/eller billeddiagnostik.

##### Intervention

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

##### Komparator

Prednisolon nedtrapning i 52 uger

##### Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål kan ses i tabel 1

#### 3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i

Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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

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

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

### 3.3.1 Kritiske effektmål

#### *Mortalitet*

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

#### *Remission efter 52 uger*

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

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

### 3.3.2 Vigtige effektmål

#### *Akkumuleret dosis prednisolon*

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

#### *Alvorlige uønskede hændelser (SAEs)*

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

#### *Livskvalitet*

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

### 3.3.3 Mindre vigtige effektmål

#### *Alvorlige infektioner*

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

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

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

#### *Tid til første flare*

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



## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Søgningen skal indeholde, men ikke være begrænset til søgetermerne i skemaet nedenfor.

<p>[tocilizumab, RoActemra]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[giant cell arteritis]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
--	--	--

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

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

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst artiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes, studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (eksempelvis SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

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

## 7 Referencer

1. Baslund B, Bek T, Hansen-Nord G SM. Kæmpecelle arteritis [internet]. Sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/kaempecelle-arteritis/>
2. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* [internet]. 2004;16(1):25–30. Tilgængelig fra: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-200401000-00006>
3. Dansk Reumatologisk Selskab. Klinisk retningslinje for Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis [internet]. 2009. Tilgængelig fra: [http://www.danskreumatologiskselskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/PMR\\_GCA\\_skabelon\\_2009\\_godkendt\\_DRS\\_pdf.pdf](http://www.danskreumatologiskselskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/PMR_GCA_skabelon_2009_godkendt_DRS_pdf.pdf)
4. Faurischou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Obel N, Baslund B. Risk of Diabetes Mellitus among Patients Diagnosed with Giant Cell Arteritis or Granulomatosis with Polyangiitis: Comparison with the General Population. *J Rheumatol* [internet]. 2017;44(1):78–83. Tilgængelig fra: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.160797>
5. Lindberg M, Hørslev-petersen K. Polymyalgia rheumatica og arteritis temporalis. *Månedsskrift Prakt Lægegerning*. 2007;(3):77–87.
6. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2789–97.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2009;68(3):318–23. Tilgængelig fra: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2008.088351>

8. Roche. Preliminary application to The Danish Medicines Council RoACTEMRA<sup>®</sup> ( tocilizumab ). 2017;(July):1–10.
9. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2017;46(5):657–64. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.11.002>
10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>

# Bilag 1

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

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

### Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Jane Skov, ph.d.	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Bjørnskov Jensen, Jane Skov, Jeppe Schultz Christensen, Nicoline Kerzel Duel, Jan Odgaard Jensen, Tenna Bekker	