

Medicinrådets anbefaling
vedr. TRF-budesonid til
behandling af primær immu-
nglobulin A-nefropati hos
voksne med risiko for hurtig
sygdomsprogression med et
urinprotein-til-kreatinin-
forhold $\geq 1,5$ g/g

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. september 2024

Ikrafttrædelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 200315

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel TRF-budesonid (Kinpeygo)

Indikation Kinpeygo er indiceret til behandling af primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold (UPCR) $\geq 1,5$ g/g.

Lægemiddelfirma STADA Nordic ApS

ATC-kode A07EA06

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 21. december 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 25. april 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 16. august 2024

Rådets anbefaling 25. september 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger (105 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyresygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** TRF-budesonid (targeted-release formulation) til behandling af nyresygdommen primær immunglobulin A-nefropati (IgAN) hos voksne patienter med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold (UPCR) $\geq 1,5$ g/g.

Medicinerådet vurderer, at TRF-budesonid kan forsinke forværring af sygdommen i forhold til ingen medicinsk behandling. På det foreliggende datagrundlag er det dog ikke muligt at vurdere, om TRF-budesonid gavner patienterne i højere grad end den nuværende standardbehandling med steroid.

TRF-budesonid er langt dyrere end den nuværende standardbehandling, og Medicinerådet vurderer, at der ikke er et acceptabelt forhold mellem den høje pris og den usikre effekt.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet TRF-budesonid til behandling af patienter med primær immunglobulin A-nefropati hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold $\geq 1,5$ g/g.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og en simpel omkostningssammenligning mellem lægemidler over én måned samt et behandlingsforløb. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden STADA Nordic ApS.

Primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN)

IgAN er en type kronisk nyresygdom, som forårsages af ophobet IgA-antistof i nyrerne. Sygdommens årsag er kompleks og kun delvist belyst, men der er ikke tale om infektion med bakterier eller virus, men om en reaktion fremkaldt udelukkende af kroppens eget immunsystem.

IgAN opstår, uden at der er sygdom andre steder i kroppen, og patienterne har derfor oftest ikke andre subjektive symptomer end blod i urinen, inden de bliver diagnosticeret med nyresygdom. Patienterne er i gennemsnit ca. 40 år gamle, når de diagnosticeres, og sygdommen er mere udbredt hos mænd end hos kvinder (fordelt 2:1). Patienterne er altså meget yngre end patienterne med andre typer kronisk nyresygdom og får derfor tidligere brug for dialyse og/eller nyretransplantation. For patienter med IgAN er transplantation ikke kurativ, og nogle patienter vil få brug for re-transplantation.

De fleste patienter med IgAN oplever en langsom forringelse af nyrefunktionen, hvor op til 50 % udvikler terminalt nyresvigt efter 20 år. De patienter, der har risiko for hurtig sygdomsprogression, progredierer til terminalt nyresvigt inden for 10-15 år, efter de er blevet diagnosticeret med IgAN. Risikoen for hurtig progression er højest for patienter med høj urinprotein-kreatinin ratio (UPCR) og lav estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR).

Targeted-release formulation (TRF)-budesonide

TRF-budesonid er en hård kapselformulering med modificeret frigivelse af budesonid, som kombinerer en forsinket kapselopløsning med en forlænget frigivelse af det aktive stof budesonid i ileum. TRF-budesonid er dermed en ny formulering af et ældre lægemiddel. Ved at lede frigivelsen af budesonid til ileum, forventes en mere lokal effekt.

TRF-budesonid er det første lægemiddel med indikation til behandling af IgAN. Behandlingen forløber over 9 måneder, hvor TRF-budesonid tages dagligt i en dosis på 16 mg. Efter 9 måneders behandling trappes patienterne ud. Når behandlingen skal seponeres, skal dosis reduceres til 8 mg én gang dagligt i 2 uger. Dosis kan reduceres til 4 mg én gang dagligt i yderligere 2 uger, hvis det vurderes nødvendigt af den behandlende læge.



TRF-budesonid er et glukokortikosteroid, hvis virkning primært er antiinflammatorisk. Det er ikke klart, hvordan TRF-budesonid virker på IgAN, men hypotesen er, at det hæmmer T- og B-celledeling og differentiering til plasmaceller og derved deres produktion af IgAN.

Nuværende behandling i Danmark

Det overordnede behandlingsmål er at bevare nyrefunktion, sikre patientens overlevelse samt at forebygge og behandle komplikationer. Patienterne behandles ud fra guidelines fra KDIGO, hvor det primære fokus i første omgang er at optimere supportive care, hvilket inkluderer behandling af forhøjet blodtryk, optimering af blokaden af renin-angiotensin-systemet (RAS) samt livsstilsændringer (primært rygestop og begrænset indtag af salt og fosfat), kolesterolbehandling og behandling med sodium glukose cotransporter-2 (SGLT-2)-hæmmere. Til nogle patienter overvejes prednisolon i en dosis på: 0,5-1,0 mg/kg/dag i 6-8 måneder. Efter 3 måneder seponeres behandlingen, hvis der ikke er effekt på niveauet af proteinuri.

Effekten af steroid er ikke vedvarende, så det er optimeringen af supportive care, der skal holde sygdommen stabil.

Effekt og sikkerhed

Sammenligningen er baseret på en naiv beskrivelse af resultaterne fra TRF-budesonid-armen i NeflgArd-studiet. NeflgArd er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie, der evaluerer effekt og sikkerhed af TRF-budesonid i patienter med IgAN. Der er inkluderet 364 patienter, som er randomiseret 1:1 til enten TRF-budesonid eller placebo.

Resultaterne fra NeflgArd-studiet er sammenlignet med resultaterne fra de patienter, der modtog innumsuppression i STOP-IgAN-studiet. STOP-IgAN-studiet, der er et open-label, randomiseret, kontrolleret fase III-studie, evaluerer effekt og sikkerhed af supportive care over for supportive care samt behandling med immunsuppression i patienter med IgAN. Der er inkluderet 162 patienter, som er randomiseret 1:1 til supportive care (N = 80) og supportive care + immunsuppression (N = 82).

Data fra NeflgArd-studiet viser en forskel i "areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)" på 14 % (ratio 1,14) mellem AUC-eGFR til fordel for behandling med TRF-budesonid vs. placebo (95 % CI: 1,05 til 1,25).

Data fra STOP-IgAN-studiet vedr. "fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg" viser, at 17 % af patienterne, der havde modtaget immunsuppression, var i fuld klinisk remission. Det samme gjorde sig gældende for 5 % af patienterne i placebo-gruppen.

De sekundære endepunkter af interesse for denne vurdering er "absolut ændring i eGFR ved 36 måneder – ml/min/1,73 m²" og "indtræden af akut nyresvigt". Der er ingen forskel mellem behandlingsarmene i nogen af de to effektmål.

Der er ingen data, der beskriver livskvalitet.



Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinerådet præsenterer ikke en fuld sundhedsøkonomisk analyse af TRF-budesonid sammenlignet med prednisolon til behandling af primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold $\geq 1,5$ g/g.

Det vurderes ikke at være muligt at lave en troværdig sundhedsøkonomisk analyse, da effekten af TRF-budesonid sammenlignet med prednisolon ikke kan belyses. Det skyldes primært, at patientpopulationerne i NeflgArd- og STOP-IgAN-studierne adskiller sig betydeligt fra hinanden på parametre, som vurderes at have væsentlig prognostisk betydning. Vurderingen af sammenligneligheden mellem patientpopulationerne er beskrevet i afsnit 2.3.1. I ansøgers analyse justeres der ikke for disse forskelle, og analysen vurderes på den baggrund ikke at være troværdig.

TRF-budesonid og prednisolon administreres begge oralt, og i dansk klinisk praksis forventes der ikke at være forskel på hverken monitoreringsomkostninger, patient- og transportomkostninger eller testomkostninger. Jf. afsnit 2.5 er det ikke muligt at konkludere, om TRF-budesonid er mere sikkert end prednisolon, og Medicinerådet antager derfor, at TRF-budesonid sikkerhedsmæssigt er på niveau med prednisolon, hvorfor der ikke er forskel i bivirkningsomkostningerne mellem behandlingerne.

Derfor vurderes den eneste økonomiske forskel mellem behandlingerne at være relateret til lægemiddelomkostningerne.

Der er forskel på, hvordan patienter i nuværende behandling vil blive behandlet i dansk klinisk praksis, og hvordan patienterne har modtaget behandling i STOP-IgAN-studiet. Dette gør – sammenholdt med de forbehold, som Medicinerådet har, mod at sammenligne på baggrund af NeflgArd- og STOP-IgAN-studierne – at Medicinerådet vælger at præsentere en simpel omkostningsanalyse, hvor lægemiddelomkostninger for TRF-budesonid og prednisolon (1 mg/kg/dag) sammenlignes:

1. Som en månedlig omkostning
2. Som det længst mulige behandlingsforløb
 - TRF-budesonid: 9 måneders behandling og 2 ugers udtræpning
 - Prednisolon: 8 måneders behandling.

Beregningerne foretages på baggrund af beskrivelserne i afsnit 2.3.2 og 2.3.3 og foretages med udgangspunkt i højest mulige dosis prednisolon, idet valg imellem høj- og lav-dosis i en økonomisk sammenligning mod TRF-budesonid har minimal indflydelse på resultatet.

I Medicinerådets hovedanalyse mellem TRF-budesonid og prednisolon estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [redacted] for et fuldt behandlingsforløb og til ca. [redacted] for en måneders behandling. Dermed viser Medicinerådets hovedanalyse, at TRF-budesonid er dyrere sammenlignet med prednisolon i begge sammenligninger. Foretages sammenligningen med AIP, er



forskellen i et fuldt behandlingsforløb og den månedlige omkostning på hhv. 554.512 DKK og 60.068 DKK.

Tabel 1. Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod prednisolon 1 mg/kg/dag (DKK)

Lægemiddelomkostninger	TRF-budesonid	Prednisolon (1 mg/kg/dag)	Forskel
En måneds behandling	■	■	■
9 måneders behandlingsforløb			
2 ugers udtrapning	■	■	■
Total			

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer ikke budgetkonsekvensanalyser i denne sag. Det skyldes, at det ikke har været muligt for Medicinrådet at udføre en fuldbyrdet omkostningsanalyse, idet der ikke er tilstrækkelig evidens til at måle bivirkningsomkostninger og eventuelle omkostningsbesparelser relateret til mere effektiv behandling. Medicinrådet har i stedet sammenlignet et behandlingsforløb og månedlige lægemiddelomkostninger for behandlingerne.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Primær immunglobulin A-nefropati.....	11
1.3	Targeted-release formulation (TRF)-budesonide	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	NeflgArd (NCT03643965), del B.....	16
2.2.2	STOP-IgAN (NCT00554502).....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål.....	23
2.4	Sammenligning af effekt	24
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.5	Oversigt over effektestimater.....	25
2.5.1	NeflgArd	25
2.5.1.1	Areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år).....	25
2.5.1.2	Tid til 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt	26
2.5.2	STOP-IgAN.....	26
2.5.2.1	Fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg.....	27
2.5.2.2	Studiets sekundære endepunkter	27
2.5.3	Medicinrådets vurdering af effekt	27
2.5.4	Livskvalitets effektmål	28
2.6	Sammenligning af sikkerhed	28
2.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	30
3.1	Lægemedielomkostninger	31
3.2	Resultater.....	31
3.2.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	31
3.2.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	32
4.	Budgetkonsekvenser	32
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	32
5.	Diskussion	32



6.	Referencer.....	33
7.	Sammensætning af fagudvalg	35
8.	Versionslog.....	36
9.	Bilag	37
9.1	Baselinekarakteristika.....	37
9.2	Sikkerhed	39
9.2.1	NeflgArd.....	39



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 35.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
eGFR:	estimeret glomerulær filtrationsrate
eGFR:	estimeret glomerulær filtrationsrate
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IgA:	<i>Immunoglobulin A</i>
IgAN:	<i>Immunoglobulin A nephropathy</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TRF:	<i>Targeted-release formulation</i>
UACR:	Urinalbumin-kreatinin ratio
UPCR:	Urinprotein-kreatinin ratio



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet TRF-budesonid til behandling af patienter med primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold (UPCR) $\geq 1,5$ g/g.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og lægemiddelomkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden STADA Nordic ApS.

STADA Nordic ApS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 15. juli 2022.

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

1.2 Primær immunglobulin A-nefropati

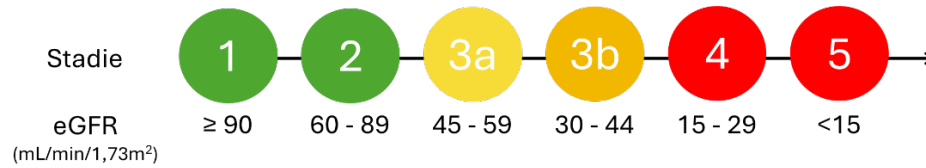
Primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) er en type kronisk nyresygdom, som forårsages af ophobet IgA-antistof i nyrene. Sygdommens årsag er kompleks og kun delvist belyst, og der er ikke tale om infektion med bakterier eller virus, men om en reaktion fremkaldt udelukkende af kroppens immunsystem. Diagnosen bekræftes typisk gennem nyrebiopsi, som viser IgA-aflejringer i glomeruli. IgA-antistoffer produceres hovedsageligt af plasmaceller i mave/tarm og luftvejene og i mindre grad i knoglemarv og lymfesystemet. Det menes, at den største kilde til IgA-antistoffer er den nederste del af tyndtarmen. Når antistofferne aflejres i nyrene, opstår der inflammation. Patienterne oplever ofte hæmaturi (blod i urinen) som første tegn på sygdom, og ved udredning konstateres typisk også proteinuri (æggehvite i urinen) og hypertension og for nogle patienter nyresvigt i varierende grader [1]. Protein i urinen (UACR) målt ved urinalbumin/kreatinin ratio.

IgAN opstår, uden at der er sygdom andre steder i kroppen, og patienterne har derfor oftest ikke andre subjektive symptomer end blod i urinen, inden de bliver diagnosticeret med nyresygdom. Patienterne er i gennemsnit ca. 40 år gamle, når de diagnosticeres, og sygdommen er mere udbredt hos mænd end hos kvinder (fordelt 2:1) [2]. Patienterne er altså meget yngre end patienterne med andre typer kronisk nyresygdom og får derfor tidligere brug for dialyse og/eller nyretransplantation. For patienter med IgAN er transplantation ikke kurativ, og nogle patienter vil få brug for re-transplantation.

Nyrefunktionen hos kroniske patienter bedømmes med estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR), hvilket er den parameter, som bedst repræsenterer nyrenes forskellige funktioner, og den bruges derfor som overordnet mål for nyrefunktion. eGFR beregnes ud fra en måling af P-kreatinin i blodet og har måleenheden mL/min/1,73 m². Kronisk nyresygdom inddeles i stadier i henhold til eGFR niveauet, hvor stadie 1 er meget



mildt nyresvigt, mens stadiet 5 er slutstadiet af nyresvigt, hvor dialyse og/eller transplantation kommer på tale (se Figur 1).



Figur 1. Stadietinddeling af kronisk nyresygdom baseret på eGFR

Figuren er lavet med inspiration fra Chronic kidney disease guidelines, 2004 [3].
Stadie 5 = terminalt nyresvigt.

Der er ingen symptomer ved de lette grader af kronisk nyresygdom (grad 1 og 2), men en øget risiko for sygdom i hjerte og kredsløb. De mere alvorlige grader af kronisk nyresygdom giver patienterne symptomer som fx træthed, madlede og hudkløe og fører ved forværring til terminalt nyresvigt (grad 5) med behov for dialyse/nyretransplantation og risiko for for tidlig død. Patienter med IgAN bliver ofte diagnosticeret, når de er i stadiet 2-3a, og behandlingen har derfor til formål at forsinke progression til senere stadier.

De fleste patienter med IgAN oplever en langsom forringelse af nyrefunktionen, hvor op til 50 % udvikler terminalt nyresvigt efter 20 år [1]. De patienter, der har risiko for hurtig sygdomsprogression, progredierer til terminalt nyresvigt inden for 10-15 år, efter de er blevet diagnosticeret med IgAN [2]. Det er denne gruppe af patienter, som nærværende rapport omhandler, jf. TRF-budesonids indikation. Risikoen for hurtig progression er højest for patienter med høj UACR og lav eGFR [2,4].

Forekomsten af IgAN hos patienter i Danmark er ukendt. Ansøger har estimeret incidens og prævalens på baggrund af et studie fra 2014, som opgør data for patienter med glomerulonefritis. Incidens og prævalens for patienter med risiko for hurtig sygdomsprogression med et med UPCR $\geq 1,5$ g/g udgør 37 % af alle inkluderede IgAN-patienter i NeflgArd-studiet, og ansøger har brugt samme %-sats til beregningen i Tabel 1. Data er usikkert, da kohorten er indsamlet i 2014, og fordi det kun er IgAN-patienter med symptomer på nyresygdom, som indgår, og der ikke rutinemæssigt foretages biopsier [5]. Medicinrådet vurderer, at det stemmer acceptabelt overens med dansk klinisk praksis, men at tallene er usikre.

Tabel 2. Incidens og prævalens de seneste 5 år for IgAN-patienter med risiko for hurtig sygdomsprogression med et med UPCR $\geq 1,5$ g/g

År	2019	2020	2021	2022	2023
Incidens i Danmark	24	24	24	24	24
Prævalens i Danmark	380	404	428	452	476



1.3 Targeted-release formulation (TRF)-budesonide

TRF-budesonid (Kinpeygo) er indiceret til behandling af primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatinin-forhold (UPCR) $\geq 1,5$ g/g. Ud over den ansøgte indikation er (indholdsstoffet) budesonid godkendt til og anvendes ved eosinofil øsofagitis (smeltetablet), astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (som inhalationsvæske eller -pulver), allergisk rhinitis (næsespray) og inflammatoriske tarmsygdomme (enterokapsler eller rektalpræparater).

TRF-budesonid er en hård kapselformulering med modificeret frigivelse af budesonid, som kombinerer en forsinket kapselopløsning med en forlænget frigivelse af det aktive stof i ileum. TRF-budesonid er dermed en ny formulering af et ældre lægemiddel. Ved at lede frigivelsen af budesonid til ileum, forventes en lokal effekt. Der findes andre budesonid-enterokapsler, der også har en modificeret frigivelse af budesonid, og det er usikkert, om TRF-budesonid adskiller sig fra disse præparater.

TRF-budesonid er det første lægemiddel med indikation til behandling af IgAN. Behandlingen forløber over 9 måneder, hvor TRF-budesonid tages dagligt i en dosis på 16 mg. Efter 9 måneders behandling trappes patienterne ud. Når behandlingen skal seponeres, skal dosis reduceres til 8 mg én gang dagligt i 2 uger. Dosis kan reduceres til 4 mg én gang dagligt i yderligere 2 uger, hvis det vurderes nødvendigt af den behandlende læge. Genbehandling kan overvejes, men sikkerhed og effektivitet af efterfølgende behandlinger er ikke blevet undersøgt [6].

TRF-budesonid er et glukokortikosteroid, hvis virkning primært er antiinflammatorisk. Det er ikke klart, hvordan TRF-budesonid virker på IgAN, men hypotesen er, at det hæmmer T- og B-celledeling og differentiering til plasmaceller og derved deres produktion af IgAN [6].

Patienterne skal monitoreres under administration og i løbet af behandlingsperioden.

1.4 Nuværende behandling

Det overordnede behandlingsmål er at bevare nyrefunktion, sikre patientens overlevelse samt at forebygge og behandle komplikationer. Patienterne behandles ud fra guidelines fra "*kidney disease - improving global outcomes*" (KDIGO), hvor det primære fokus i første omgang er at optimere supportive care, hvilket inkluderer behandling af forhøjet blodtryk, optimering af blokaden af renin-angiotensin-systemet (RAS) samt livsstilsændringer (primært ryggestop og begrænset indtag af salt og fosfat), kolesterolbehandling og behandling med sodium glukose cotransporter-2 (SGLT-2)-hæmmere [7]. Til nogle patienter overvejes prednisolon i en dosis på 0,5-1,0 mg/kg/dag i 6-8 måneder. Efter 3 måneder seponeres behandlingen, hvis der ikke er effekt på niveauet af proteinuri [8]. Udtrapning af prednisolon sker ofte over ca. 4 måneder ved en dosisreduktion på 5-10 mg/uge (langsommere, når man er nede på 10-15 mg/dag).

Effekten af steroid er ikke vedvarende, så det er optimeringen af supportive care, der skal holde sygdommen stabil.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, som stemmer overens med Medicinrådets metode. Der blev identificeret to studier, der er inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed, og herudover et studie, der bruges til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet (se Tabel 2).



2.2 Kliniske studier

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

Table 3. Kliniske studier anvendt i vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
NeflgArd NEF-301 Part B [NCT03643965] [9]	Patienter ≥ 18 år med biopsibekræftet primær IgAN, eGFR ≥ 35 og ≤ 90 mL/min pr. 1,73 m ² , proteinuri ≥ 1 g/dag eller UPCR $\geq 0,8$ g/g	RAS inhibitor- behandling + TRF- budesonid 16 mg/dag i op til 9 måneder efterfulgt af kun RAS inhibitor-behandling	Supportive care + placebo	"Areal under kurven"-baseret endepunkt for eGFR, beregnet som et tidsvægtet gennemsnit af eGFR-målinger over 2 år; 2-års eGFR-slope; Tid til 30 % reduktion fra baseline i eGFR; tid til <i>rescue medicin</i>; UPCR, UACR og eGFR ratio sammenligning med baseline gennemsnitligt over tidsperioder mellem 12 og 24 måneder; Patienter uden mikrohæmaturi ved mindst to tidspunkter; patienter, der modtager <i>rescue medicin</i>, SF-36 ved 9 og 24 måneder, eksplorativ analyse af blod og urin, Sikkerhed	Ikke relevant
STOP-IgAN [NCT00554502] [10]	Patienter med primær IgA- nefropati bekræftet ved biopsi, en alder på 18 til 70 år, og et proteinuri-niveau over 0,75 g pr. dag med urinproteinudskillelse	Kortikosteroider og immunsuppressiv behandling	Supportive care + placebo	Fuldstændig klinisk remission; Nedgang i eGFR på mindst 15 ml/min/1,73m² efter 3 års opfølgning; Reduktion af eGFR; Reduktion af eGFR på > 30 ml/min/1,73m²; Behov for dialyse; Gennemsnitlig årlig ændring i kurven af den reciproke værdi af SCr; Proteinuri ved 12 og 36 måneder; Fravær af mikrohæmaturi	Ikke relevant



2.2.1 NeflgArd (NCT03643965), del B

NeflgArd (NCT03643965), del B, er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie, der evaluerer effekt og sikkerhed af TRF-budesonid i patienter med IgAN. Der er inkluderet 364 patienter, som er randomiseret 1:1 til enten TRF-budesonid eller placebo. Studiet er lavet i to dele, A og B, hvor del B er en forlængelse af del A. Det er del B, der er inkluderet i denne ansøgning. De resultater, som ansøgningen baserer sig på, er fra den subgruppe af patienter, der havde UPCR $\geq 1,5$ g/g (TRF-budesonid N = 65 og placebo N = 64).

Intervention del A: Optimeret RAS inhibitor-behandling plus TRF-budesonid 16 mg/dag eller placebo (1:1 randomisering stratificeret efter baseline proteinuri, baseline eGFR og geografisk region). 97 patienter randomiseret til TRF-budesonid.

Intervention del B: Patienterne fra del A fik ikke TRF-budesonid, men optimeret RAS inhibitor-behandling blev fortsat (maksimalt tolererede doser). 180 nye patienter tildelt Kinpeygo.

Inklusionskriterier

Patienterne skulle:

- være ≥ 18 år
- være diagnosticeret med IgAN, bekræftet ved biopsi inden for de sidste 10 år
- modtage en stabil dosis af RAS-hæmmer (ACEI og/eller ARB) på den maksimalt tilladte dosis eller maksimalt tolererede dosis (i henhold til 2012 KDIGO-retningslinjen) i 3 måneder før randomisering (SBP < 125 mmHg, og DBP < 75 mmHg anbefales)
- have proteinuri ≥ 1 g/dag eller UPCR $\geq 0,8$ g/g
- have eGFR ≥ 35 og ≤ 90 mL/min pr. $1,73$ m².

Eksklusionskriterier

- Patienter med følgende sygdomme: systemiske sygdomme, der kan forårsage IgA-aflejring i nyrerne, akut eller kronisk infektionssygdom (herunder hepatitis, tuberkulose, humant immundefektvirus (HIV) og kroniske urinvejsinfektioner), levercirrhose, dårligt kontrolleret type 1 eller type 2 diabetes mellitus, ustabil angina, klasse III eller IV kongestiv hjerteinsufficiens og/eller klinisk signifikant arytmi, manglende blodtrykskontrol (defineret som et blodtryk, der konsekvent lå over de nationale retningslinjer for proteinurisk nyresygdom), diagnosticeret malignitet inden for de seneste 5 år, osteoporose i kategorien mellem-/højrisiko, glaukom, grå stær eller mave-tarm-sygdomme, der kunne interferere med frigivelsen af TRF-budesonid.
- Patienter, der har gennemgået en nyretransplantation.



- Overfølsomhed over for budesonid, tidligere alvorlige bivirkninger over for steroider.
- Patienter behandlet med systemiske glukokortikosteroider inden for 3 måneder før randomisering eller behandlet med systemiske glukokortikosteroid inden for de sidste 12 måneder før randomisering med undtagelse af maksimalt tre perioder på 2 uger svarende til $\leq 0,5$ mg/kg/dag prednisolon for ikke-IgAN indikationer.
- Patienter behandlet med immunsuppressiv medicin inden for de sidste 12 måneder før randomisering.
- Patienter under behandling med potente hæmmere af cytochrom P450 3A4.
- Gravide, ammende eller uvillige til at bruge højeffektiv prævention (kvinder i den fødedygtige alder).
- Patienter med forventet levetid < 5 år.
- Nuværende eller tidligere (inden for de seneste 2 år) alkohol- eller stofmisbrug, andre medicinske eller sociale årsager til udelukkelse efter investigators skøn.

Det primære effektmål var det tidsvægtede gennemsnit af eGFR over 2 år, med eGFR beregnet af et centralt laboratorium på hvert tidspunkt (to separate målinger blev lavet både ved baseline og 24 måneder). Den totale 2-årige eGFR-kurve var det understøttende endepunkt.

Sekundære effektmål inkluderede:

- Det sammensatte effektmål "tid fra randomisering til bekræftet 30 % reduktion i eGFR (bekræftet med to værdier over ≥ 4 uger) eller bekræftet nyresvigt (defineret som dialyse ≥ 1 måned, nyretransplantation, vedvarende $[\geq 1$ måned] eGFR < 15 mL/min pr. $1,73$ m² eller nyrerelateret død).
- Forholdet mellem UPCR og urinalbumin-kreatinin ratio (UACR) sammenlignet med baseline, gennemsnit over tidspunkter mellem 12 og 24 måneder efter første dosis.
- Andel patienter uden mikrohæmaturi under observationsopfølgning.
- Ratioen af eGFR sammenlignet med baseline (gennemsnit over tidspunkter mellem 12 og 24 måneder).
- Tid fra første dosis, til at patienterne modtager rescue-behandling.
- Andelen af patienter, der modtager rescue-behandling.
- Short Form 36 livskvalitetsvurdering ved 9 og 24 måneder.

Sikkerhedsdata omfattede behandlingsfremkaldte uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser og laboratorieprøver. Behandlingsfremkaldte uønskede hændelser var defineret som uønskede hændelser, der indtraf for første gang efter behandling i studiet eller eksisterede før behandling, men forværret i sværhedsgrad eller blev anset for at være relateret til behandlingen i studiet.



2.2.2 STOP-IgAN (NCT00554502)

Er et open-label, randomiseret, kontrolleret fase III-studie, der evaluerer effekt og sikkerhed af supportive care over for supportive care samt behandling med immunsuppression i patienter med IgAN. Der er inkluderet 162 patienter, som er randomiseret 1:1 til supportive care (N = 80) og supportive care + immunsuppression (N = 82) (se beskrivelse herunder).

Under en 6-måneders indkøringsfase fik alle patienter supportive care inkl. blokering af renin-angiotensin-systemet (RASi), hvilket sænker blodtrykket til under 125/75 mmHg. Hvis urinproteinudskillelsen forblev over 0,75 g pr. dag, blev dosis af RASi-blokaden øget til maksimum dosis eller til den højeste dosis uden uacceptable bivirkninger. Patienterne blev anbefalet at stoppe med at ryge og undgå nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler og andre nefrotoksika. Det totale kolesteroltal blev sænket til under 200 mg pr. dL ved brug af statiner.

Patienter, der ved indkøringsfasens afslutning havde vedvarende proteinuri med urinproteinudskillelse på mindst 0,75 g og højst 3,5 g pr. dag, blev inkluderet i studiet. Deltagere, hvis proteinuri faldt til under 0,75 g pr. dag ved slutningen af indkøringsfasen, kunne ikke deltage i studiet. Ved slutningen af indkøringsfasen blev de patienter, der havde en proteinudskilleleshastighed i urinen på over 3,5 g pr. dag, en eGFR lavere end 30 ml pr. minut pr. 1,73 m² eller et fald i eGFR på mere end 30 % fra starten af indkøringsfasen, ikke randomiseret (eksklusionskriterier).

De patienter, der fik immunsuppression, blev behandlet således:

- Patienter, som havde en eGFR på mindst 60 ml pr. minut pr. 1,73 m², fik glukokortikoid monoterapi hver dag i 6 måneder (methylprednisolon, administreret intravenøst i en dosis på 1 g pr. dag i 3 dage i begyndelsen af måned 1, 3 og 5; og oral prednisolon i en dosis på 0,5 mg pr. kg pr. 48 timer på de andre dage.
- Patienter, som havde en eGFR mellem 30 og 59 ml pr. minut pr. 1,73 m², fik cyclophosphamid i en dosis på 1,5 mg pr. kg pr. dag i 3 måneder, efterfulgt af azathioprin i en dosis på 1,5 mg pr. kg pr. dag i måned 4 til 36 plus oral prednisolon i en dosis på 40 mg pr. dag, nedtrappet til 10 mg pr. dag over de første 3 måneder af studiet. Herefter fik denne gruppe 10 mg pr. dag i måned 4 til 6 og 7,5 mg pr. dag i måned 7-36.

Inklusionskriterier

Patienterne skulle:

- være \geq 18 år og under 70 år
- være diagnosticeret med IgAN, bekræftet ved biopsi
- udskille over 0,75 g protein pr. dag



- have arteriel hypertension (defineret ved brug af antihypertensiv medicin eller ved et ambulant blodtryk $\geq 140/90$ mmHg)
- have eGFR < 90 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$.

Eksklusionskriterier

- eGFR lavere end 30 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$
- sekundær og hurtigt fremadskridende IgA-nefropati med halvmåner
- andre kroniske nyresygdomme
- enhver tidligere immunsuppressiv terapi.

Det primære effektmål var %-delen af patienter, der opnår fuld klinisk remission. Dette defineres som opnåelse af alle følgende forhold:

- proteinuri med et protein-til-kreatinin-forhold på $< 0,2$
- stabil nyrefunktion med et fald i eGFR på < 5 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$ fra baseline-eGFR ved afslutningen af den 3-årige forsøgsfase
- fald i eGFR på mindst 15 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$ fra baseline eGFR.

Sekundære effektmål inkluderede:

- absolut fald i eGFR
- forsøgspersoner, der opnår et fald i eGFR på mindst 30 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$ fra baseline eGFR
- forsøgspersoner, der får behov for dialyse
- den gennemsnitlige årlige ændring i hældningen af den reciprokke af s-kreatinin-koncentration
- proteinuri ved 12 og 36 måneder
- forsøgspersoner, der oplever forsvinden af mikrohæmaturi.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i vurderingen og Medicinrådets begrundelse af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>NeflgArd: Patienter med IgAN, der havde UPCR \geq 1,5 g/g</p> <p>STOP-IgAN: patienter med IgAN</p>	<p>Patienterne i den relevante subgruppe i NeflgArd svarer til patienterne i dansk klinisk praksis. STOP-IgAN opdeler ikke patienterne i subgrupper, og det er derfor svært at vurdere, om det også gør sig gældende for dette studie.</p>	<p>Simpel omkostningssammenligning mellem lægemidler over én måned og et behandlingsforløb inklusive udtrappings, præsenteret i afsnit 3.</p>
Intervention	<p>TRF-budesonid 16 mg/dag i 9 mdr.</p>		<p>TRF-Budesonid</p>
Komparator	<p>Immunsuppression, som består af: methylprednisolon og prednisolon eller cyclophosphamid, azathioprin og prednisolon</p>	<p>Behandlingen svarer ikke til dansk klinisk praksis, hvor patienterne får 0,5-1 mg prednisolon pr. kg/dag i 6-8 mdr.</p>	<p>Prednisolon</p>
Effektmål	<p>NeflgArd: areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år) og antal patienter med bekræftet 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt</p> <p>STOP-IgAN: fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg absolut ændring i eGFR ved 36 måneder og indtræden af akut nyresvigt</p>	<p>Medicinrådet har valgt de effektmål, der er mest relevante, og som bedst beskriver effekten af behandlingerne.</p>	<p>Ikke relevant</p>



2.3.1 Population

Vurderingen af TRF-budesonid tager udgangspunkt i en subgruppe af patienter fra NeflgArd-studiet samt patienterne fra STOP-IgAN-studiet (se baselinekarakteristika i Tabel 8).

I NeflgArd-studiet havde patienterne i den relevante subgruppe en median baseline proteinuri på 3,32 g/døgn (2,76-4,76), men i STOP-IgAN-studiet er baseline proteinuri 1,8 g/døgn (\pm 0,8). Dette er vigtigt, da proteinuri er en risikofaktor for hurtig progression og derfor den stærkeste prädiktor for patientforløb [4].

Den inkluderede subgruppe fra NeflgArd-studiet består af voksne patienter, der har primær IgAN med UPCr \geq 1,5 g/g, og ved baseline havde patienterne en median UPCr på 2,10 g/g (1,71-2,90). Patienterne i STOP-IgAN-studiet havde en median UPCr på 1,1 g/g (\pm 0,6).

Derudover er der forskelle mellem studierne med hensyn til etnicitet, hvilket bidrager med væsentlig usikkerhed, da der er betydelig heterogenitet i epidemiologi, progression og behandlingseffekt hos patienter med IgAN på tværs af forskellige etniske populationer [11]. NeflgArd-studiet inkluderer hhv. 26 % og 19 % asiater i hhv. TRF-budesonid- og placebo-armene. Asiater har meget hurtigere progression end kaukasiere [12]. STOP-IgAN-studiet har ikke rapporteret patienternes etnicitet.

I NeflgArd-studiet er et af inklusionskriterierne, at der maksimalt må være 10 år mellem patientens diagnose og inklusion i studiet. Patienterne i STOP-IgAN-studiet var diagnosticeret inden for 3 år af studiestart [13].

Medicinerådets vurdering af population

Der er mange betydende forskelle mellem patientpopulationerne i de to inkluderede studier. Baseline proteinuri og UPCr er vigtige prädiktorer for patientforløb, og Medicinerådet vurderer derfor, at forskellene på disse baselinekarakteristika bidrager med betydelig usikkerhed.

Medicinerådet vurderer derudover, at usikkerheden vedrørende etnicitet er betydende for sammenligningen på tværs af studierne.

Der er forskel på, hvor langt der maksimalt måtte være gået fra diagnose til inklusion i studierne. Da IgAN er en kronisk sygdom, progredierer patienterne, uanset om IgA-produktionen er aktiv. Patienternes nyrer bliver mere og mere slidte i sygdomsforløbet, hvilket i sig selv også fører til progression. Der er således stor risiko for, at patienterne i NeflgArd-studiet er i et mere progredieret stadium af nyresygdom sammenlignet med patienterne i STOP-IgAN. Medicinerådet vurderer derfor, at denne forskel bidrager med betydelig usikkerhed.

2.3.2 Intervention

Behandlingen forløber over 9 måneder, hvor TRF-budesonid tages dagligt i en dosis på 16 mg (4 tabletter på 4 mg). Efter 9 måneders behandling seponeres behandlingen gradvist;



dosis reduceres til 8 mg én gang dagligt i 2 uger, hvorefter dosis kan reduceres yderligere til 4 mg én gang dagligt i 2 uger, hvis det vurderes nødvendigt af den behandlende læge.

Genbehandling kan overvejes, men sikkerhed og effektivitet af efterfølgende behandlinger er ikke blevet undersøgt.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

Det er dog usikkert, i hvilket omfang det er nødvendigt at genbehandle.

2.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis behandles patienterne med prednisolon i en dosis på 0,5-1 mg/kg/dag i 6-8 måneder.

I STOP-IgAN-studiet behandles patienterne forskelligt afhængigt af deres eGFR, og behandlingen svarer ikke til den nuværende standardbehandling i dansk kliniske praksis.

- Patienter med en eGFR på mindst 60 ml pr. minut pr. 1,73 m² fik glukokortikoid monoterapi hver dag i 6 måneder (methylprednisolon, administreret intravenøst i en dosis på 1 g pr. dag i 3 dage i begyndelsen af måned 1, 3 og 5; og oral prednisolon i en dosis på 0,5 mg pr. kg pr. 48 timer på de andre dage.
- Patienter, som havde en eGFR mellem 30 og 59 ml pr. minut pr. 1,73 m², fik cyclophosphamid i en dosis på 1,5 mg pr. kg pr. dag i 3 måneder, efterfulgt af azathioprin i en dosis på 1,5 mg pr. kg pr. dag i måned 4-36 plus oral prednisolon i en dosis på 40 mg pr. dag, nedtrappet til 10 mg pr. dag over de første 3 måneder af studiet, hvorefter de fik 10 mg pr. dag i måned 4-6 og 7,5 mg pr. dag i måned 7-36.

Da patienterne behandles forskelligt i STOP-IgAN-studiets aktive arm, refereres der herefter til behandlingen som "immunsuppression".

Medicinrådets vurdering af komparator

I NeflgArd-studiet fik alle patienterne i TRF-budesonid-armen samme behandling og samme dosis, hvorimod patienterne i STOP-IgAN-studiets immunsuppressionsarm fik forskellige behandlinger afhængigt af deres initiale eGFR. Nogle af patienterne i STOP-IgAN-studiet fik behandling med cyclophosphamid, hvilket ikke er en del af standardbehandlingen i dansk klinisk praksis til denne indikation og kun benyttes i sjældne tilfælde. Begge studier er lavet for tidligt til, at SGLT-2-hæmmerne var en del af supportive care, hvilket betyder, at IgAN-patienterne i dansk klinisk praksis på nuværende tidspunkt formodentlig har en bedre sygdomskontrol på best supportive care end tidligere. Dette betyder, at effekten af supportive care kan være underestimeret i studierne. Det er derfor også usikkert, om effekten af TRF-budesonid i studierne fremstår mere relevant, end den reelt er i dansk klinisk praksis.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

NeflgArd:

- Areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)
- Sammensat endepunkt af tid fra randomisering til bekræftet 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt.

STOP-IgAN:

- Fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg
- Fald i eGFR på mindst 15 mL/min/1,73 m²
- 10-års opfølgning (median 7,4 år), eGFR-tab på > 40 % fra baseline, progression til akut nyresvigt eller død
- Absolut ændring i eGFR ved 36 måneder – mL/min/1,73m²
- Gennemsnitlig årlig ændring i hældningen af den reciprokke af serum-kreatinin-koncentration – mg/dL
- Gennemsnitlig årlig ændring i hældningen af den reciprokke af serum-kreatinin-koncentration – mg/dL – 12 måneder
- Gennemsnitlig årlig ændring i hældningen af den reciprokke af serum-kreatinin-koncentration – mg/dL – 36 måneder
- Fald i eGFR på ≥ 30 mL/min/1,73m²
- Indtræden af akut nyresvigt
- Forsvinden af mikrohæmaturi.

Øvrige effektmål og analyser

Ansøger har indsendt en netværksmetaanalyse og en MAIC-analyse, der sammenligner data fra NeflgArd og STOP-IgAN og dermed en indirekte sammenligning af behandlingen med TRF-budesonid og immunsuppressiv behandling.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at følgende effektmål er dækkende for evaluering af TRF-budesonids effekt:

NeflgArd:

- Areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)
- Sammensat endepunkt af tid fra randomisering til bekræftet 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt.

STOP-IgAN:

- Fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg



- 10-års opfølgning (median 7,4 år), eGFR-tab på > 40 % fra baseline, progression til akut nyresvigt eller død
- Absolut ændring i eGFR ved 36 måneder – mL/min/1,73m²
- Indtræden af akut nyresvigt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har lavet en netværksmetaanalyse, der indirekte sammenligner den gennemsnitlige forskel i ændring fra baseline til 24 måneder i eGFR (*random-effects-model*).

Analysen er baseret på data fra Neflgard, der er rapporteret med et 95 %'s konfidensinterval, hvorfra der er deduceret en standardafvigelse. For STOP-IgAN-studiet derimod er der aflæst fra en graf for at opnå data, der kunne bruges i den sammenlignende analyse, og standardafvigelsen er beregnet på baggrund af aflæst data.

Der er ligeledes indsendt en forankret MAIC-analyse af det samme data.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

En forudsætning for at anvende en netværksmetaanalyse er, at studiedesigns skal være tilstrækkelig ens. Det er ikke tilfældet for de to studier, der er inkluderet her. Der er store forskelle mellem de to patientpopulationer (se afsnit 2.3.1), og der er usikkerhed ved data, der indgår i analysen. Medicinerådet vurderer derfor ikke, at netværksmetaanalysen kan benyttes til at sammenligne data i studierne.

En forudsætning for at benytte en MAIC-analyse er, at man kan justere for de forskelle, der måtte være mellem patientpopulationerne i de to studier. Ansøger beskriver, at dette ikke kan lade sig gøre for mindst tre betydende faktorer (baseline UPCR, proteinuri og UACR), og Medicinerådet vurderer derfor, at resultaterne er behæftet med for meget usikkerhed.

Medicinerådet har derfor lavet en narrativ gennemgang af data for at belyse forskellen mellem behandling med TRF-budesonid og supportive care i NeflgArd samt immunsuppression og supportive care i STOP-IgAN.



2.5 Oversigt over effektestimater

2.5.1 NeflgArd

Tabel 5. Oversigt over effektestimater fra NeflgArd

Effektmål	TRF-budesonid (n=65)	Placebo (n=64)	Resultat
Areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)			
eGFR AUC* geometric LS mean (95 % CI)	■	■	Ratio (95 % CI) ■ ■
Estimeret absolut ændring fra baseline over 2 år (mL/min/1,73 m ²)**	■	■	Absolut ændring ■
30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt*	12 (18 %)	23 (36 %)	HR (95 % CI) 0,42 (0,21; 0,83)
N (%)			

AUC-baseret endepunkt beregnet som et tidsvægtet gennemsnit af log-eGFR baseline ratio. Beregningen er lavet ud fra målinger ved hvert post-baseline besøg og sammenlignet med baseline for henholdsvis måned 3, 6, 9, 12, 18 og 24. Målinger foretaget ved 18 og 24 måneder får dobbelt så meget vægt som dem, der er lavet efter 3, 6, 9 og 12 måneder. Baseline er defineret som det geometriske middelværdi af de 2 på hinanden følgende målinger før randomisering.

*For hvert besøg efter baseline bruges det geometriske gennemsnit af alle tilgængelige målinger inden for det tilsvarende analysevindue.

** Estimeret absolut ændring fra baseline = baseline geometrisk middelværdi for total x (geometrisk LS-middelværdi af forholdet mellem AUC over 2 år sammenlignet med baseline for hver behandlingsarm -1).

Forkortelser: AUC, areal under kurven; CI, konfidensinterval; ; eGFR, estimeret glomerulær filtrationshastighed; LS, least squares.

Nyrefunktionen hos kroniske patienter bedømmes i klinisk praksis med eGFR, hvilket er den parameter, som bedst repræsenterer nyrenes forskellige funktioner, og den bruges derfor som overordnet mål for nyrefunktion. eGFR beregnes ud fra en måling af P-kreatinin i blodet og har måleenheden mL/min/1,73 m².

2.5.1.1 Areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)

Ratioen af AUC-eGFR (et tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år) viser sammenlignet med baseline en statistisk signifikant fordel ved behandling med TRF-budesonid på et

■

■), se Tabel 4.

Den absolutte ændring i eGFR fra baseline over 2 år var

■ for TRF-budesonid-armen.



For placebo-armen var den absolutte ændring

[redacted]. Over 2 år var eGFR i gennemsnit

[redacted] med TRF-budesonid sammenlignet med placebo, se Tabel 4.

Medicinrådets vurdering af areal under kurven (AUC)-eGFR (tidsvægtet gennemsnit af eGFR over 2 år)

Medicinrådet vurderer, at behandling med TRF-budesonid giver højere eGFR-værdier over den 2-årige periode, studiet forløber over. Behandlingen med TRF-budesonid udskyder derved sygdomsprogression sammenlignet med placebo.

2.5.1.2 Tid til 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt

I TRF-budesonid-armen har 18 % af patienterne oplevet et eGFR-tab på 30 % eller nyresvigt. I placebo-armen gælder det for 36 % af patienterne, hvilket giver en HR: 0,42 til fordel for TRF-budesonid (95 % CI: 0,21; 0,83).

Medicinrådets vurdering af tid til bekræftet 30 % eGFR-reduktion eller nyresvigt

Medicinrådet vurderer, at resultatet fra dette sammensatte endepunkt viser samme tendens som (AUC)-eGFR – at behandling med TRF-budesonid forsinker progression sammenlignet med placebo. Når effekten af behandling med TRF-budesonid ophører, har patienterne samme progressionsrisiko som før behandlingen. Ifølge EMAs EPAR kan patienterne genbehandles, men der er ikke data herfor, og der er ikke klare kriterier for, hvornår behandlingen bør gentages [14].

2.5.2 STOP-IgAN

Tabel 6. Oversigt over effektestimater fra STOP-IgAN

Effekt mål	Immunsuppression	Supportive care	Resultat
Andelen af patienter, der opnår fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg	N=82 14 (17 %)	N=80 4 (5 %)	Odds ratio (95 % CI) 4,82 (1,43-16,30) P = 0,01
Absolut ændring i eGFR ved 36 måneder – ml/min/1,73m ²	N=72 -4,2 ±14,1	N=71 -4,7 ±12,3	P=0,32
Andelen af patienter, der oplever indtræden af akut nyresvigt	N=78 6 (8 %)	N=76 6 (8 %)	Odds ratio (95 % CI) 0,97 (0,29-3,22) P = 0,96



2.5.2.1 Fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg

Fuld klinisk remission var det primære endepunkt i studiet defineret som proteinuri med et UPCR på $< 0,2$ og stabil nyrefunktion med et fald i eGFR på < 5 ml pr. minut pr. $1,73 \text{ m}^2$ fra baseline-eGFR ved afslutningen af den 3-årige forsøgsfase.

Ved forsøgets afslutning efter 3 år var 17 % af patienterne, der havde modtaget immunsuppression, i fuld klinisk remission. Det samme gjorde sig gældende for 5 % af patienterne i placebo-gruppen.

Medicinerådets vurdering af fuld klinisk remission ved afslutningen af det 3-årige forsøg

Medicinerådet vurderer, at behandlingen med immunsuppression bringer flere i fuld klinisk remission, men at der er usikkert, hvordan overførbareheden er til dansk klinisk praksis. Usikkerheden skyldes, at studiet er udført på et tidspunkt, hvor supportive care ikke inkluderer SGLT-2-hæmmere, og behandlingen derfor ikke svarer til nuværende dansk klinisk praksis.

Derudover har en andel af patienterne modtaget en behandling, der inkluderede cyclophosphamid, hvilket i dansk klinisk praksis meget sjældent bruges til denne patientgruppe.

Medicinerådet forventer, at behandling med immunsupprimerende lægemidler, som prednisolon, for disse patienter har en effekt, der overstiger behandling med supportive care alene, men bemærker, at effekten aftager, efter behandlingen er stoppet.

2.5.2.2 Studiets sekundære endepunkter

De sekundære endepunkter af interesse for denne vurdering er "absolut ændring i eGFR ved 36 måneder – ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ " og "indtræden af akut nyresvigt".

Der er ingen forskel mellem behandlingsarmene i nogen af de to effektmål, se Tabel 5.

Medicinerådets vurdering af studiets sekundære endepunkter

Der er ingen absolut ændring i eGFR efter 36 måneder og ingen forskel i antallet af patienter, der oplever akut nyresvigt. Som tidligere nævnt er overførbareheden til dansk klinisk praksis usikker.

2.5.3 Medicinerådets vurdering af effekt

Samlet set vurderer Medicinerådet, at TRF-budesonid forsinker sygdomsprogression ift. placebo, men på det foreliggende datagrundlag har det ikke været muligt at lave en sammenlignende analyse af effekt eller sikkerhed af TRF-budesonid over for nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis (prednisolon). Medicinerådet vurderer dog ikke, at TRF-budesonid har en dårligere effekt end prednisolon.



2.5.4 Livskvalitets effektmål

SF-36 er brugt i NeflgArd-studiet, og patienterne har besvaret spørgeskemaet i 9. og 36. måned. Ansøger har inkluderet data for den fulde population, men ikke indsendt data for den relevante subgruppe.

Der er ikke målt helbredsrelateret livskvalitet i STOP-IgAN-studiet, og der er derfor heller ingen sammenlignende analyse eller narrativ gennemgang.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Der er ingen data, der beskriver livskvalitet.

2.6 Sammenligning af sikkerhed

For NeflgArd-studiet analyseres data for det komplette analysesæt (FAS), da Medicinerådet vurderer, at behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE) hos subpopulationen med baseline UPCR $\geq 1,5$ g/g er sammenlignelig med den fulde population.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I TRF-budesonid-armen er der 9,3 % af patienterne, der stopper behandlingen pga. uønskede hændelser. I placebo-armen gør det sig gældende for 1,6 % af patienterne (se Tabel 11). Der er ingen dødsfald, der er relateret til behandlingen.

I STOP-IgAN-studiet var der flere ikke-alvorlige og alvorlige infektioner hos den gruppe af patienterne, der fik immunsupprimerende behandling sammenlignet med placebo (se Tabel 12).

Der er ikke opgjort ret mange bivirkninger i STOP-IgAN-studiet, og der er heller ikke opgjort, hvor mange patienter der stoppede behandlingen pga. uønskede hændelser.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Ansøger beskriver, at data for subgruppen af voksne primære IgAN-patienter med UPCR $\geq 1,5$ g/g i NeflgArd-studiet stemmer overens med data for den fulde population, og



Medicinrådet har derfor valgt at bruge det fulde datasæt fra dette studie i beskrivelsen af data.

På trods af, at den systemiske biotilgængelighed af TRF-budesonid er lav (ca. 10 % på grund af høj first-pass metabolisme), oplever patienterne i studiet en lang række systemiske uønskede hændelser (se Tabel 11) [6]. Når behandlingen ophører, trapper patienterne ud, hvilket er vigtigt ved behandling med glukokortikoider, da der kan være risiko for seponeringssymptomer, herunder binyrebarkinsufficiens.

Medicinrådet vurderer på baggrund af ovenstående, at selve behandlingen kan medføre uønskede hændelser, der minder om dem, man oplever ved systemisk behandling med glukokortikoid, men forventer dog, at de bliver mildere.

Der er ikke opgjort ret mange bivirkninger i STOP-IgAN-studiet, og Medicinrådet vurderer ikke, at det tilgængelige data er en korrekt repræsentation af, hvad man kan forvente med længerevarende behandling med prednisolon samt, for nogle patienter, cyclophosphamid.

Studierne er så forskellige, at det ikke er meningsfuldt at sammenligne hverken typen eller andelen af uønskede hændelser. Det er derfor umuligt for Medicinrådet at vurdere, om denne nye formulering af (TRF) budesonid kan forventes at resultere i færre bivirkninger end komparator (prednisolon). Medicinrådet vurderer ikke, at TRF-budesonid har en dårligere sikkerhedsprofil end prednisolon.

2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 er der store forskelle mellem patientpopulationerne i de to studier, og det har derfor ikke været muligt at sammenligne effekten af TRF-budesonid i NeflgArd-studiet med effekten af immunsupprimerende behandling i STOP-IgAN-studiet.

Derudover ligner den immunsupprimerende behandling, patienterne fik i STOP-IgAN-studiet, ikke den behandling, patienterne modtager i dansk klinisk praksis, hvilket umuliggør beskrivelsen af komparators effekt.

Desuden er effektmålene i de to studier ikke ens, og opfølgningstiden er ligeledes forskellig. Det har derfor ikke været muligt at sammenligne effekten af behandlingen med TRF-budesonid med en relevant komparator, og Medicinrådet har derfor lavet en narrativ gennemgang af de to inkluderede studier (som beskrevet i afsnit 2.3.1).



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet præsenterer ikke en fuld sundhedsøkonomisk analyse af TRF-budesonid sammenlignet med prednisolon til behandling af primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et UPCr $\geq 1,5$ g/g.

Medicinrådet vurderer, at det på baggrund af det indsendte data ikke er muligt at lave en troværdig sundhedsøkonomisk analyse, da effekten af TRF-budesonid sammenlignet med prednisolon (komparator i dansk klinisk praksis) ikke kan belyses. Det skyldes primært, at patientpopulationerne i NeflgArd- og STOP-IgAN-studierne adskiller sig betydeligt fra hinanden på parametre, som vurderes at have væsentlig prognostisk betydning. Vurderingen af sammenligneligheden mellem patientpopulationerne er beskrevet i afsnit 2.3.1. I ansøgers analyse kan der ikke justeres for disse forskelle, og analysen vurderes på den baggrund ikke at være troværdig. På baggrund af de effektmål, der er præsenteret, vurderer Medicinrådet, at TRF-budesonid ikke har en dårligere effekt end prednisolon.

TRF-budesonid og prednisolon administreres begge oralt, og i dansk klinisk praksis forventes der ikke at være forskel på hverken monitoreringsomkostninger, patient- og transportomkostninger eller testomkostninger. Jf. afsnit 2.5 er det ikke muligt at konkludere, om TRF-budesonid er mere sikkert end prednisolon, og Medicinrådet antager derfor, at TRF-budesonid sikkerhedsmæssigt er på niveau med prednisolon, hvorfor der ikke er forskel i bivirkningsomkostningerne mellem behandlingerne.

Derfor vurderes den eneste økonomiske forskel mellem behandlingerne at være relateret til lægemiddelomkostningerne.

Der er forskel på, hvordan patienter bliver behandlet i dansk klinisk praksis, og hvordan patienterne har modtaget behandling i STOP-IgAN-studiet. Dette gør – sammenholdt med de forbehold, som Medicinrådet har, mod at sammenligne på baggrund af NeflgArd- og STOP-IgAN-studierne – at Medicinrådet vælger at præsentere en simpel omkostningsanalyse, hvor lægemiddelomkostninger for TRF-budesonid (16 mg/dag) og prednisolon (1 mg/kg/dag) sammenlignes med en månedlig omkostning og som det længst mulige behandlingsforløb:

- TRF-budesonid: 9 måneders behandling på 16 mg/dag og 2 ugers udtræning på 8 mg/dag.
- Prednisolon: 8 måneders behandling med 85,4 mg/dag og 4 måneders udtræning, hvor dosis ugentligt reduceres i trin af 10 mg.

Beregningerne foretages på baggrund af beskrivelserne i afsnit 2.3.2 og 2.3.3 og med udgangspunkt i højst mulige dosis prednisolon, idet valg imellem høj- og lav-dosis i en økonomisk sammenligning mod TRF-budesonid har minimal indflydelse på resultatet.



3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 6.

Doseringen af TRF-budesonid er 16 mg oralt én gang dagligt i 9 måneder med nedtrapning til 8 mg oralt én gang dagligt i 2 uger, mens doseringen af prednisolon er 1 mg/kg/dag i 8 måneder efterfulgt af en ugentlig nedtrapning i trin af 10 mg. Der antages ingen dosisjustering eller spild i forbindelse med administrationerne. Da prednisolon er vægtafhængigt, anvender Medicinrådet ansøgers estimat for gennemsnitlig kropsvægt fra NeflgArd-studiet på [REDACTED].

Tabel 7. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (august, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
TRF-budesonid	4 mg	120 stk. kapsler	[REDACTED]	Amgros
Prednisolon	25 mg	100 stk. tabletter	[REDACTED]	Amgros

3.2 Resultater

3.2.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse mellem TRF-budesonid og prednisolon estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [REDACTED] for et fuldt behandlingsforløb og til ca. [REDACTED] for en måneds behandling. Dermed viser Medicinrådets hovedanalyse, at TRF-budesonid er dyrere sammenlignet med prednisolon i begge sammenligninger. Foretages sammenligningen med AIP, er forskellen i et fuldt behandlingsforløb og den månedlige omkostning på hhv. 554.512 DKK og 60.068 DKK.

Tabel 8. Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod prednisolon 1 mg/kg/dag (DKK)

Lægemiddelomkostninger	TRF-budesonid	Prednisolon (1 mg/kg/dag)	Forskel
En måneds behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9 måneders behandlingsforløb 2 ugers udtrapning	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total			



3.2.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet finder ikke anledning til at præsentere følsomhedsanalyser, da der er tale om en meget simpel sundhedsøkonomisk sammenligning uden betydende usikkerheder.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Medicinrådet præsenterer ikke budgetkonsekvensanalyser i denne sag. Det skyldes, at det ikke har været muligt for Medicinrådet at udføre en fuldbyrdet omkostningsanalyse, idet der ikke er tilstrækkelig evidens til at måle bivirkningsomkostninger og eventuelle omkostningsbesparelser relateret til mere effektiv behandling. Medicinrådet har i stedet sammenlignet et behandlingsforløb og månedlige lægemiddelomkostninger for behandlingerne.

5. Diskussion

Effekt og sikkerhed af TRF-budesonid er undersøgt i et placebokontrolleret fase III-studie (NeflgArd). For at lave en sammenligning med en behandling, der ligner den, der bruges i dansk klinisk praksis, har ansøger indsendt data for et fase III-studie, der sammenligner immunsupprimerende behandling med placebo (STOP-IgAN).

Medicinrådet vurderer, at behandlingen i STOP-IgAN-studiet repræsenterer behandlingen i dansk klinisk praksis dårligt, og at populationerne i studierne er for forskellige til, at en sammenligning på tværs af studierne giver mening. Medicinrådets vurderingsrapport beror derfor alene på naive sammenligninger.

De naive sammenligninger er meget usikre, da der er væsentlige forskelle i de studier, der er inkluderet i rapporten, og derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at lave troværdige sundhedsøkonomiske analyser, der belyser omkostningseffektiviteten af TRF-budesonid relativt til prednisolon. Analyserne er derfor ikke udført.

NeflgArd-studiet viser, at behandlingen med TRF-budesonid har en statistisk signifikant effekt på eGFR sammenlignet med placebo. Behandlingen med TRF-budesonid forsinket dermed sygdomsprogression i studiet. På baggrund af de naive sammenligninger kan Medicinrådet dog ikke konkludere, om effekten af TRF-budesonid er relevant ift. den rette komparator. Det nuværende datagrundlag tyder på, at behandlingen med TRF-budesonid sker med en relativt lav dosis, og da budesonid har en stor first pass metabolisme, optræder kun 10 % af lægemidlet systemisk. Når effekten af TRF-budesonid ophører, er patienterne tilbage i samme progressionsrisiko som før behandlingen. Ifølge EMAs EPAR kan patienterne genbehandles, men der er ikke data herfor, og der er ikke klare kriterier for, hvornår behandlingen bør gentages.



6. Referencer

1. Lafayette RA, Kelepouris E. Immunoglobulin A Nephropathy: Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment. Bd. 47, American Journal of Nephrology. S. Karger AG; 2018. s. 43–52.
2. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [internet]. 2023;18(6):727–38. Tilgængelig fra: <https://journals.lww.com/10.2215/CJN.000000000000135>
3. American Journal of Kidney Diseases. Guideline 1: goals of antihypertensive therapy in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2004;43:65–230.
4. Thompson A, Carroll K, A. Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(3):469–81.
5. Heaf JG, Sørensen SS, Hansen A. Increased incidence and improved prognosis of glomerulonephritis: a national 30-year study. Clin Kidney J. 2021;14(6):1594–602.
6. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report.
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):S1–276.
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):S1–276.
9. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. The Lancet. 2023;402(10405):859–70.
10. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2225–36.
11. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? Nephrology. 2019;24(9):885–95.
12. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? Bd. 24, Nephrology. Blackwell Publishing; 2019. s. 885–95.



13. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225–36.
14. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report.
15. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98(4):1044–52.
16. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225–36.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

Forperson

Niels Henrik Buus
Professor, overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab

Medlemmer

Charlotte Strandhave
Overlæge

Region Nordjylland

Elvin Odgaard (næstforperson)
Overlæge

Region Midtjylland

Michael Dyrehauge Schultz
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Cecilie Lyngsø
Overlæge

Region Sjælland

Marianne Camilla Bertelsen
Overlæge

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Louise Moreau Kaa
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Lise Lotte Jensen
Klinisk sygeplejespecialist

Dansk Sygepleje Selskab

Marie Skøtt*
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurderingsrapport.



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Baselinekarakteristika

Tabel 9. Sammenligning af patientkarakteristika i NeflgArd, del B (voksne primære IgAN patienter med UPCR $\geq 1,5$ g/g) vs. STOP-IgAN

	NeflgArd NEF-301, del B, FAS ($\geq 1,5$ g/g subgruppe) [9]		STOP-IgAN trial [10]	
	TRF-Budesonid 16 mg (N=65)	Placebo (N=64)	Supportive care + immunosuppression (incl. CS) (N=82)	Supportive care (N=80)
Medianalder (interval)	44 (36; 49)	41 (33; 49)	42,8 \pm 13,1	45,8 \pm 12,5
Aldersfordeling, n (%)			IR	IR
< 45 år	34 (52 %)	38 (59 %)	IR	IR
≥ 45 år og < 65 år	30 (46 %)	25 (39 %)	IR	IR
≥ 65 år	1 (2 %)	1 (2 %)	IR	IR
Køn, n (%)				
Mænd	34 (52)	36 (56)	62 (76)	65 (81)
Kvinder	31 (48)	28 (44)	20 (24)	15 (19)
Race, n (%)				
Kaukasisk	48 (74)	51 (80)	IR	IR
Asiatisk	17 (26)	12 (19)	IR	IR
Sort eller afroamerikansk	0	0	IR	IR
Andre	0	1 (2)	IR	IR
Baseline BMI, kg/m²				
n	64	62	IR	IR
Median (IQR)	29 (25; 32)	28 (25; 32)	27,0 \pm 5,0	28,6 \pm 5,3
Baseline SBP, mmHG				
Median (IQR)	127 (122; 131)	126 (121; 132)	124 \pm 9,7	127 \pm 8,5
Baseline DBP, mmHg				
Median (IQR)	82 (77; 85)	80 (77; 84)	77 \pm 7,0	78 \pm 7,0
Baseline UPCR, g/g				
Median (IQR)	2,10 (1,71; 2,90)	2,03 (1,71; 2,60)	1,1 \pm 0,6	1,0 \pm 0,5
Baseline proteinuria, g/24 h				
Median (IQR)	3,32 (2,76; 4,76)	3,94 (2,90; 4,82)	IR	IR
< 2 g/24 t, n (%)	4 (6 %)	2 (3 %)	IR	IR
≥ 2 g/24 t og < 3,5 g/24 t, n (%)	30 (46 %)	20 (31 %)	IR	IR
> 3,5 g/24 t, n (%)	31 (48 %)	42 (66 %)	IR	IR
Urinproteinudskil- lelsestastighed g/24 t				
	IR	IR	1,8 \pm 0,8	1,6 \pm 0,7
Kreatinin-clearance, ml/min				
	IR	IR	76,3 \pm 36,4	76,2 \pm 31,0
Baseline UACR, g/g				
Median (IQR)	1,63 (1,37; 2,25)	1,65 (1,38; 2,08)	IR	IR



	NefigArd NEF-301, del B, FAS (≥ 1,5 g/g subgruppe) [9]		STOP-IgAN trial [10]	
	TRF-Budesonid 16 mg (N=65)	Placebo (N=64)	Supportive care + immunosuppression (incl. CS) (N=82)	Supportive care (N=80)
Baseline total urinalbumin, g/24 t				
Median (IQR)	2,82 (2,09; 3,84)	3,16 (2,30; 4,00)	IR	IR
Baseline eGFR*, mL/min/1,73 m²				
Median (IQR)	54,77 (42,50; 70,99)	54,61 (45,19; 65,67)	61,1 ± 29,0	57,4 ± 24,9
< 60 mL/min pr. 1,73 m ² n (%)	44 (68)	41 (64)	IR	IR
≥ 60 mL/min pr. 1,73 m ² n (%)	21 (32)	23 (36)	IR	IR
Mikrohæmaturi ved randomisering, n (%)				
Ja	49 (75)	50 (78)	IR	IR
Nej	16 (25)	14 (22)	IR	IR
Tid fra IgAN diagnosebiopsi til informeret samtykke, år				
n	55	59	N/A	N/A
Median (IQR)	2,0 (0,7; 8,7)	3,9 (0,6; 8,0)	N/A	N/A
Patienter med tidligere systemisk glukokortikosteroid eller brug af immunosuppressiv				
n (%)	8 (12)	9 (14)	N/A	N/A
Brug af enhver form for RAS-hæmmende terapi, n (%)				
Patienter kun på ACE-hæmmer	30 (46)	22 (34)	49	34
Patienter kun på ARB	31 (48)	37 (58)	15	30
Patienter på både ACE-hæmmer og ARB	3 (5)	4 (6)	36	32
Maksimal daglig ACE-hæmmerdosis	Se herunder	Se herunder	48	37
Maksimal daglig ARB-dosis	Se herunder	Se herunder	17	33
Maksimal ACE- hæmmer- og ARB- dosis	Se herunder	Se herunder	6	6
Niveauet af RAS-blokade som en % af maksimal tilladt dosis				
n	65	61 [†]	Se herover	Se herover
< 50 %, n (%)	12 (19)	13 (20)	Se herover	Se herover
≥ 50 % og < 80 %, n (%)	15 (23)	17 (27)	Se herover	Se herover
≥ 80 %	38 (59)	31 (48)	Se herover	Se herover

IR: ikke rapporteret.



Tabel 11. Glukokortikosteroid-relaterede TEAEs under behandling i NeflgArd

█	█	█	█	█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█		█		█
█				
█				



Tabel 12. Uønskede hændelser for den fulde population fra NeflgArd, del B, under behandling i 9 måneder

	NeflgArd (Fase III) Del B FAS	
	TRF-budesonid	Placebo
Antal uønskede hændelser, n (%)	■	■
Antal og andel patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	■	■
Antal alvorlige uønskede hændelser, n	■	■
Antal og andel patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser, n (%)	■	■
Antal CTCAE-grad ≥ 3 -hændelser, n	■	■
Antal og andel patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 -hændelser, n (%)	■	■
Antal bivirkninger, n	■	■
Antal og andel patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	■	■
Antal og andel patienter, der havde en dosisreduktion, n (%)	■	■
Antal og andel patienter, der afsluttede behandling uanset årsag, n (%)	■	■
Antal og andel patienter, der afsluttede behandling på grund af bivirkninger, n (%)	■	■
TEAEs, der førte til afbrydelser, n (%)	■	■
Uønskede hændelser med død til følge, n (%)	■	■

En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, der ved enhver dosis resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse eller forlængelse af eksisterende indlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig handicap eller uarbejdsdygtighed eller resulterer i en medfødt anomalie eller medfødt defekt (se den fuldstændige definition fra ICH). § CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis tilgængelig.



Table 13. Uønskede hændelser – STOP-IgAN-studiet [15]

Uønskede hændelser, n (%)	Immunsuppression (N=82)	Placebo (N=80)	P-værdi
Patienter med alvorlige uønskede hændelser \geq 1, n (%)	29 (36,3)	21 (25,6)	0,24
Alvorlige uønskede hændelser (n)	33	29	0,18
Ikke-alvorlige og alvorlige infektioner [16]	174	111	0,07
Totale alvorlige uønskede hændelser af infektioner (n)	8	3	0,21
Diverticulitis eller appendicitis	3	1	0,62
Pneumoni eller luftvejsinfektion	3	1	0,62
Viralt eksantem	1	1	1,00
Betændelse i knæet	1	0	1,00
Død (n)†	1	1	1,00
Yderligere uønsket hændelser af interesse (n)			
\geq 1 tilfælde af stigning i leverenzym (fx alaninaminotransferase > 50 IU/ml)	13	12	1,00
\geq 1 tilfælde af observeret leukopeni (dvs. leukocytal < 4.000/ μ l)	2	3	1,00
Malign neoplasme	2	0	0,50
Nedsat glukosetolerance eller diabetes mellitus	9	1	0,02
Gastrointestinal blødning	0	0	Ikke bestemt
Fraktur	1	0	1,00
Osteonekrose (n)	0	0	Ikke bestemt
Vægtøgning (\geq 5 kg inden for det første år)	14	5	0,049

†En patient, der kun modtog placebo, døde i en trafikulykke, og en patient, der modtog immunsuppression, døde af lungebetændelsesrelateret sepsis, hvilket svarer til en "mistænkt uventet alvorlig hændelse" i kliniske forsøg.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk