

Forord

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

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

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

Innhold

| | |
|---|-----------|
| Forord | 1 |
| Innhold | 2 |
| Metodevurdering av ID2021_144 | 3 |
| Metode..... | 3 |
| Sykdom..... | 4 |
| DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet..... | 4 |
| Logg | 7 |
| 1. Behandling av primær IgAN | 8 |
| 2. Klinisk dokumentasjon | 10 |
| Oversikt over Nef-301 studien..... | 10 |
| Studieresultater | 12 |
| Klinisk relevans av Kinpeygos effekt og sikkerhetsprofil, samt behandlingstid | 15 |
| 3. Økonomi | 16 |
| Legemiddelkostnader | 16 |
| Budsjettkonsekvenser | 17 |
| Referanser | 20 |
| Kommentar fra firma | 21 |

Metodevurdering av ID2021_144

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Kinpeygo (budesonid). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert effekt og sikkerhet ved bruk av budesonid ved aktuell indikasjon. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at budesonid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av STADA Arzneimittel AG (heretter benevnt STADA), samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

| Oversikt over metodevurderingen | |
|---|--|
| Bestilling | ID2021_144 En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved DMP for budesonid til behandling av voksne med primær immunglobulin A-nefropati (IgAN) med proteinekskresjon i urinen på $\geq 1,0$ g/dag (eller et urinprotein-til-kreatinin-forhold på $\geq 0,8$ g/gram). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. |
| Legemiddelfirma | STADA Arzneimittel AG |
| Preparat | Kinpeygo |
| Virkestoff | Budesonid |
| ATC-kode | A07E A06 |
| Aktuell indikasjon | <p>Per i dag (fra og med 24 juli 2024) gjelder MT fra EMA for indikasjonen: Budesonid med modifisert frisetting er indisert til behandling av voksne med primær immunglobulin A-nefropati (IgAN) med proteinekskresjon i urinen på $\geq 1,0$ g/dag (eller et urinprotein-til-kreatinin-forhold på $\geq 0,8$ g/gram) (1).</p> <p>STADA har søkt om finansiering for en avgrenset populasjon med risiko for rask sykdomsprogresjon og UPCR $\geq 1,5$ g/gram. Denne avgrensingen er sammenfallende med den første indikasjonen EMA godkjente for Kinpeygo 15 juli 2022 (2). Dette var en betinget MT som ble utvidet og gjort ubetinget (standard MT) i 2024, etter at studiedata med lengre oppfølgingstid for pivotalstudien (24 vs. 9 måneder) var vurdert av EMA. EMA vurderte at pasientene med en UPCR $\geq 1,5$ g/gram kunne omtales som pasienter med risiko for rask progresjon.</p> |
| Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder | <p>Preparatet Kinpeygo har kun den aktuelle indikasjonen markedsført.</p> <p>Folketrygden har finansieringsansvar for en rekke andre preparater som inneholder budesonid som er innført på blå resept (se Norsk legemiddelhandbok for en oversikt), herunder Entocort, et annet budesonid-preparat med modifisert frisetting.</p> |
| Virkningsmekanisme | Potent glukokortikoid med lokal effekt og liten systemisk virkning. Antas å virke ved å hemme B-celler i Peyerske flekker i tarmen og dermed produksjon av IgA med endret struktur, som fører til nyreskade ved IgAN. |
| Dosering | Kapsler med modifisert frisetting til peroral administrasjon. 16 mg budesonid én gang daglig. Se preparatomtalen for beskrivelse av dosereduksjon ved seponering. Innledende varighet på 9 måneder. Gjenbehandling kan vurderes etter den behandlende legens skjønn. |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> |

Sykdom

Tabell 2. Kort om sykdommen

| Primær IgAN | |
|---|--|
| Om sykdommen | Immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) er en autoimmun nyresykdom med kronisk betennelse i nyrenøstene (glomeruli). Immunsystemet i tarmen spiller en pivotal rolle i patogenesen. IgA1 med endret struktur og galaktose-mangel (GdIgA1) produseres i tarmen, sirkulerer systemisk og danner immunkompleks som slår seg ned i nyrene og forårsaker glomerulær skade. |
| Pasientgrunnlag i Norge | Diagnosen stilles ved nyrebiopsi. Anslagsvis 2000 - 3000 pasienter har IgAN, og rundt 100 nye pasienter får diagnosen hvert år. |
| Behandling i norsk klinisk praksis | De fleste norske pasientene mottar medikamentell behandling med RAS ¹ hemming og SGLT2 ² antagonister for å senke blodtrykk og redusere proteinuri. |
| Plassering av budesonid med modifisert frisetting i behandlingsalgoritmen | Budesonid med modifisert frisetting vil komme i tillegg til dagens standardbehandling ved primær IgAN. |

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har i henhold til bestilling utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Utover genetisk disposisjon er hypertensjon, redusert eGFR-verdi på diagnosetidspunktet og grad av proteinuri risikofaktorer for IgAN og progresjon av sykdommen. Forløpet kan variere fra remisjon til rask progresjon mot terminal nyresvikt og behov for dialysebehandling eller nyretransplantasjon. I en norsk klinisk oversikt estimeres det at rundt 30 % av pasientene med IgA-nefropati vil nå terminal nyresvikt i løpet av 20 år.

På gruppenivå er pasientene relativt unge når de får sykdommen, klinisk debut er vanligst i løpet av 20-30-årene. IgAN er den vanligste formen for primær glomerulonefritt i verden og en hyppig årsak til alvorlig nyresvikt hos unge voksne.

Nef-301-studien inkluderte pasienter med proteinuri, definert med en proteinekskresjon i urinen på $\geq 1,0$ g/dag eller en UPCr på $\geq 0,8$ g/gram. 62,3 % av pasientene i Nef-301 studien hadde en eGFR < 60 ml/min/1,73 m², en indikasjon på kronisk nyresvikt. 21,4 % av pasientene i placeboarmen (behandlet med dagens standardbehandling) opplevde i løpet av 2 år en hendelse i form av 30 % reduksjon i eGFR eller terminal nyresykdom (ESRD, definert som nyrerelatert død, nyretransplantasjon, dialyse eller vedvarende eGFR på < 15 ml/min/1,73 m²) (ITT populasjonen).

DMP vurderer at pasientene med primær IgAN og en proteinekskresjon i urinen på $\geq 1,0$ g/dag eller en UPCr på $\geq 0,8$ g/gram har høy risiko for framtidig tap av helse til tross for at de mottar det som er dagens standardbehandling. Pasienter med en UPCr eller PKR $\geq 1,5$ g/gram har svært høy risiko for progresjon.

¹ RAS: Renin-angiotensin-systemet

² SGLT2: Natriumglukose-kotransportør 2

Nytte

Kinpeygo er kapsler med modifisert frisetting av det potente glukokortikoidet budesonid. Systemisk biotilgjengelighet av budesonid er lav (ca. 10 %) på grunn av høy førstepassasjemetabolisme, og den tiltenkte virkningen er lokalt i tarmen. Budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo) kan derfor ikke sammenlignes med systemiske glukokortikoider, ettersom det er ulik effekt og sikkerhetsprofil mellom disse behandlingene. Ved IgAN vil behandlingsmålet med systemiske glukokortikoider være å redusere glomerulær inflammasjon i nyrene, mens behandlingsmålet med budesonid med modifisert frisetting er å redusere produksjon av patogene former for IgA i tarmen og dannelsen av IgA immunkomplekser.

Nef-301 studien demonstrerte at en 9 måneder lang behandlingskur med 16 mg budesonid daglig reduserte tapet av nyrefunksjon målt ved eGFR hos pasienter med primær IgAN. Tiden til en bekreftet 30 % reduksjon i eGFR eller ESRD var forsinket hos pasienter som mottok budesonid, sammenlignet med de som mottok placebo (HR 0,45; 95 % KI 0,26 til 0,75). Andelen pasienter med en bekreftet hendelse (30 % redusert eGFR eller ESRD) i løpet av studieperioden på 2 år var 11,5 % i budesonid-gruppen versus 21,4 % av pasientene i placebogruppen. eGFR-fordelen ble oppnådd innen slutten av den 9 måneder lange behandlingen, og vedvarte i oppfølgingstiden på til sammen 2 år, dvs. 15 måneder etter avsluttet behandling. Effekten var statistisk signifikant.

Effektresultatene for UPCR viser at behandling med budesonid hadde god effekt på proteinuri så lenge behandlingen foregikk (9 måneder), og med en maksimal effekt 3 måneder etter avsluttet behandling. Effekten på proteinuri ser deretter ut til å avta. Gjennomsnittlig prosent reduksjon i UPCR fra 12 til 24 måneder sammenlignet med baseline var 41 % (95 % KI: 32 % - 49 %).

Samlet vurderer DMP at behandling med budesonid med modifisert frisetting har en klinisk signifikant effekt på eGFR og UPCR, både hos totalpopulasjonen og hos pasienter med UCPR $\geq 1,5$ g/gram. Effekten innebærer at sykdommen progredierer saktere og at det tar lengre tid før pasientene eventuelt vil motta dialyse eller nyretransplantasjon. Behandlingen er ikke kurativ, og selv om behandlingsfordelene sammenlignet med placebo også kan observeres 15 måneder etter avsluttet kur, fortsetter pasientenes nyrefunksjon å avta. DMP vurderer at ny(e) behandlingsskurer med budesonid trolig er aktuelt hos mange pasienter.

EMA omtaler Kinpeygos sikkerhetsprofil som på linje med andre budesonidpreparater som allerede har markedsføringstillatelse. Bivirkningene var generelt reversible og av en mild alvorlighet.

Medisinske fageksperter som DMP har konsultert omtaler Kinpeygos effekt på proteinuri og eGFR, som både lovende, udiskutabelt god og klinisk relevant, og vurderer at det var få og akseptable bivirkninger i forhold til potensiell klinisk effekt.

Ressursbruk

Kostnaden for en 9 måneder lang behandlingssekvens med Kinpeygo, med dosering slik som anbefalt i preparatomtalen, er NOK 1 037 179 (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettkonsekvenser

Anslagsvis 2000 - 3000 pasienter har IgAN, og rundt 100 nye pasienter får diagnosen hvert år.

Medisinske fageksperter som DMP har konsultert har gitt innspill på at de ønsker å behandle pasienter med proteinuri på ≥ 1 g/døgn eller en UCPR/PKR³ $\geq 0,8$ g/gram eller $\geq 90,4$ mg/mmol, tilsvarende hele den markedsførte indikasjonen. De anslår at dette gjelder 10 - 20 % av den totale IgAN populasjonen. STADA har foreslått at legemiddelet kun innføres til en mer avgrenset populasjon bestående av pasienter med UCPR $\geq 1,5$ g/gram.

IgAN populasjon omfattet av markedsføringstillatelsen (MT-populasjonen)

I DMPs beregninger antas de største budsjettkonsekvensene å være det første året etter innføring på H-resept. DMP antar at mellom 325 – 475 pasienter vil behandles dette året, med samlede budsjettkonsekvenser på mellom 337 – 493 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettberegningene tar utgangspunkt i at 15 % av de prevalente IgAN-pasientene får behandling, og at 75 % av pasientene vil gjenta behandlingen etter to år.

³ I Norge brukes benevnelsen PKR (protein/kreatinin ratio)

IgAN med UCPR \geq 1,5 g/gram

Dersom innføringen begrenses til denne subgruppen av pasienter antar DMP at mellom 220 – 320 pasienter vil behandles det første året etter innføring, med samlede budsjettkonsekvenser på mellom 228 millioner – 332 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

STADA har valgt en svært høy maksimalpris på Kinpeygo. Legemiddelkostnaden per pasient og budsjettkonsekvenser for pasientpopulasjonen som helhet er svært høye.

Pasientantallet er usikkert. DMP mener at det er rimelig å anta at man i norsk klinisk praksis, utfra rent medisinske forhold, vil ønske å behandle nesten alle pasienter som per i dag har en IgAN diagnose omfattet av den markedsførte indikasjonen. Effekten av budesonid med modifisert frisetting er klinisk relevant. Virkestoffet budesonid har vært i bruk i flere tiår, og sikkerhetsprofilen er velkjent. Det er få kontraindikasjoner til behandlingen. Samtidig er tilstanden IgAN alvorlig, og det er et umøtt behov for nye behandlinger som kan redusere nivåene av patogene former for IgA og dannelsen av IgA komplekser. Sykdommen er kronisk og diagnostiseres hos relativt unge pasienter som vil ha behov for behandling hele livet.

STADA har foreslått å avgrense populasjonen til pasienter med mer langtkommet nyresykdom, dvs. at man ikke bremser tapet av nyrefunksjon før pasientene er relativt sykere med en UCPR \geq 1,5 g/gram. Selv med en slik avgrensning er budsjettkonsekvensene betydelige.

Logg

| Tidslogg for oppdraget | |
|---|-------------------|
| Beskrivelse | Dato/antall dager |
| Tidspunkt for betinget MT | 15-07-2022 |
| Tidspunkt for standard MT med populasjon/indikasjonsutvidelse (dagens MT) | 27-07-2024 |
| Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF | 13-12-2021 |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP | 03-06-2024 |
| Medisinske fageksperter rekruttert til saken | 16-08-2024 |
| Saken tildelt saksutreder(e) | 03-09-2024 |
| Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med | 25-10-2024 |
| Rapport ferdigstilt | 16-01-2025 |
| Total tid hos DMP ⁴ | 226 dager |
| Herunder: Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma | 67 dager |
| Saksbehandlingstid hos DMP⁵ | 140 dager |
| Herunder ⁶ : | |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter | 74 dager |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) | 92 dager |

| Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget | |
|---|------------------|
| Navn | Tilknytning |
| Marius Altern Øvrehus | Helse Midt-Norge |
| Lasse Gunnar Gøransson | Helse Vest |
| <p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p> | |

| DMP | | |
|--------------------|------------------------------|-----------------|
| Navn | Rolle i metodevurderingen | Stillingstittel |
| Reidun Os Husteli | Utredningsleder | Seniorrådgiver |
| Ida Kommandantvoll | Saksveileder/kvalitetssikrer | Rådgiver |
| Anette Grøvan | Har godkjent endelig rapport | Enhetsleder |

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁶ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

1. Behandling av primær IgAN

Sykdom

Immunglobulin A (IgA)-nefropati (IgAN) er en autoimmun nyresykdom med kronisk betennelse i nyrenøstene (glomeruli). Diagnosen stilles ved nyrebiopsi. Immunsystemet i tarmen spiller en pivotal rolle i patogenesen, IgA1 med galaktose-mangel og endret struktur (Gd-IgA1) produseres i Peyers plakk i tarmen. Gd-IgA sirkulerer systemisk og danner immunkompleks som slår seg ned i nyrene og forårsaker glomerulær skade (3-5).

Peyers plakk er en type lymfatisk vev med ansamlinger av lymfocytter i tarmveggen i tynntarmen. Disse cellene utgjør en viktig del av immunsystemet i tarmen og deltar særlig i lokal produksjon av antistoffer som IgA. Peyers plakk finnes hovedsakelig i terminal/distal ileum (50 %), men også andre steder i ileum, jejunum og av og til også duodenum (6-8).

Primær IgAN skiller seg fra sekundær IgAN ved at det ikke foreligger noen relevante ko-morbide tilstander, slik som kronisk leversykdom eller inflammatoriske tilstander grunnet kroniske infeksjoner eller neoplasmer (1). Ingen spesifikke histologiske trekk kan differensiere primær fra sekundær IgAN (9).

Sykdommen kan oppstå ved alle aldre, men klinisk debut er vanligst i løpet av 20-30 årene. Hos voksne presenterer sykdommen seg vanligvis med proteinuri, mikroskopisk hematuri, eller hypertensjon (2).

Utover genetisk disposisjon er hypertensjon, redusert eGFR-verdi på diagnosetidspunkt og grad av proteinuri risikofaktorer for IgA-nefropati og progresjon av sykdommen. Forløpet kan variere fra remisjon til rask progresjon mot terminal nyresvikt og behov for dialysebehandling eller nyretransplantasjon (4). I en norsk klinisk oversikt estimeres det at rundt 30 % av pasientene med IgA-nefropati vil nå terminal nyresvikt i løpet av 20 år (4).

Medisinske fagekspert oppgir at alle pasienter med en IgAN diagnose i utgangspunktet vil følges opp av en nefrolog. Pasienter med stabil nyrefunksjon og lavgradig albuminuri kan deretter følges av fastlege i samarbeid med nefrolog. Antall konsultasjoner per år vil variere avhengig av alvorlighetsgraden av nyresykdommen og blir avgjort av behandlende spesialist.

Dagens behandling

Støttebehandling med hemming av renin-angiotensin-systemet (RAS) for å senke blodtrykk og redusere proteinuri kan bremse sykdomsutviklingen (4), og legemidler til hemming av RAS (ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptor blokkere) er anbefalt i de eksisterende KDIGO retningslinjene for alle pasienter med hypertensjon eller proteinuri > 0,5 gram/døgn. I tillegg bør pasientene vurderes for kolesterolsenkende behandling med statiner. Annen støttebehandling kan også bestå av tiltak som minimerer kardiovaskulær risiko, slik som diett, røykeslutt, vektkontroll og trening (10). Medisinske fagekspert bekrefter at alle pasienter i prinsippet skal behandles med RAS hemming, og at adekvat blodtrykkskontroll og tilfredsstillende lipidverdier er viktig i behandlingen. SGLT2-hemmer⁷ er en del av behandlingen og kan brukes til pasienter med albuminuri (AKR > 20 mg/mmol) og eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² som står på optimalisert RAS hemming. Ifølge medisinske fagekspert ser det ut som om flere pasienter enn tidligere får redusert proteinutskillelse etter at SGLT2-hemmere ble en del av behandlingen.

Raskt progredierende IgAN defineres av medisinsk fagekspert som en reduksjon i eGFR på ≥ 50 % på ≤ 3 måneder. Fagekspertene oppgir at det er anbefalt å vurdere immunmodulerende medisiner, ved tegn til sykdom med høy risiko for forverring og utvikling av alvorlig nyresvikt. En rekke immunmodulerende midler har tidligere vært prøvd ved IgAN, slik som rituksimab, mykofenolat mofetil, syklofosamid + steroider, men ingen av disse har vist sikker effekt. Syklofosamid + steroider har en plass ved rapid progredierende glomerulonefritt (RPGN). Behandling med kortikosteroid preparater

⁷ SGLT2-hemmer: for eksempel dapagliflozin eller empagliflozin

har en svært liten plass i norsk klinisk praksis, og man forventer ikke at dette endrer seg med oppdaterte KDIGO retningslinjer. Dette skyldes dokumentasjonsgrunnlaget og bivirkningsprofilen.

Kinpeygo

Virkestoffet i Kinpeygo er budesonid, et potent glukokortikoid med en svak mineralkortikoid effekt. Budesonid har *in vivo* vist potente immunsuppressive og anti-inflammatoriske egenskaper. Systemisk biotilgjengeligheten er lav (rundt 10 %) grunnet høy første-passasje metabolisme (1).

Selve Kinpeygo-kapselen har en formulering med modifisert frigjøring av budesonid. Kapselen er designet for å gå i oppløsning i ileum (området rikt på Peyers plakk), og virkestoffet budesonid frigis over en lengre periode her (2). Kinpeygos profil for å frigi budesonid i ileum har blitt demonstrert *in vivo* (2).

Kinpeygo er regulatorisk definert som et hybrid-legemiddel av EMA, med Entocort 3 mg som referanseprodukt (et annet budesonid-preparat med modifisert frisetting, hvor budesonid slippes i ileum og oppadstigende colon) (1). Data som EMA vurderer for hybridlegemidler er delvis resultater for referanselegemiddelet, og delvis nye data fra kliniske studier (11). Entocort har ikke markedsført indikasjon for IgAN, og EMA har ikke vurdert effekt og sikkerhet av Kinpeygo relativt til Entocort for IgAN.

Budesonid med modifisert frisetting kan ikke sammenlignes med systemiske glukokortikoider ettersom det er ulik effekt og sikkerhetsprofil mellom disse behandlingene.

Behandling med budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo) i norsk klinisk praksis

DMP har spurt medisinske fageksperter hvilke pasienter de ønsker å behandle ut fra rent medisinske forhold. Dersom legemiddelet innføres på H-resept mener fagekspertene at pasienter med proteinuri (albuminuri) på > 1 g/døgn, eller protein/kreatinin forhold på 0,8 g/gram tilsvarende en protein/kreatinin ratio på 90,4 mg/mmol eller urin-albumin/kreatinin-ratio >70 mg/mmol, til tross for optimalisert RAS-blokade vil være aktuelle for behandling med Kinpeygo. Hele gruppen av pasienter som var inkludert i Nef-301 studien (se kapittel 2) vil være kandidater for behandlingen, altså pasienter med en biopsiverifisert IgAN-diagnose og nedsatt nyrefunksjon (eGFR 35-90 mL/min/1,73 m²). Fagekspertene antar at gjentagende eller forlenget behandling sannsynligvis vil være aktuelt i norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo) vil komme i tillegg til dagens standardbehandling ved primær IgAN, og at behandlingen i hovedsak ikke vil erstatte annen behandling eller andre legemidler.

Pasientanslag

Til tross for at man har et norsk nyreregister er ikke medisinske fageksperter som DMP har konsultert kjent med eksakte tall for prevalens av IgAN, men anslår at prevalensen for IgAN kan ligge på om lag 2000-3000 pasienter. Basert på tall fra Norsk Nyreregister anslås 100 nye pasienter å få diagnosen hvert år. Disse pasientene har en diagnose stilt ved nyrebiopsi, og kan ha variabel proteinuri.

Prevalensanslagene fra fagekspertene baserer seg på estimater fra nedslagsfelt i eget foretak, samt to andre kilder: 1) En europeisk studie som hentet inn data fra nasjonale nyrebiopsiregistre med publikasjoner mellom 1990-2020 estimerte for Norge en prevalens på 1 838 pasienter med (primær) IgAN (12). 2) En vurdering fra EMA (2020) på at 4/10 000 europeiske pasienter har primær IgAN, noe som tilsvarer rundt 2 000 norske pasienter (13). STADA har i sine anslag for prevalens benyttet 3 000 pasienter, og forklarer dette med at flere biopsier tas i dag sammenlignet med for få år siden, fordi man nå tar biopsi av flere pasienter med proteinuri $> 0,5$ g/døgn.

Insidensanslaget er basert på at det i 2020 ble det registrert 107 nye tilfeller av IgA-nefropati basert på biopsi (4), og i 2022 ble det registrert 103 nye tilfeller (14).

Estimat for antallet pasienter som årlig vil være aktuelle for behandling med Kinpeygo presenteres i kapittel 3.

2. Klinisk dokumentasjon

Oversikt over Nef-301 studien

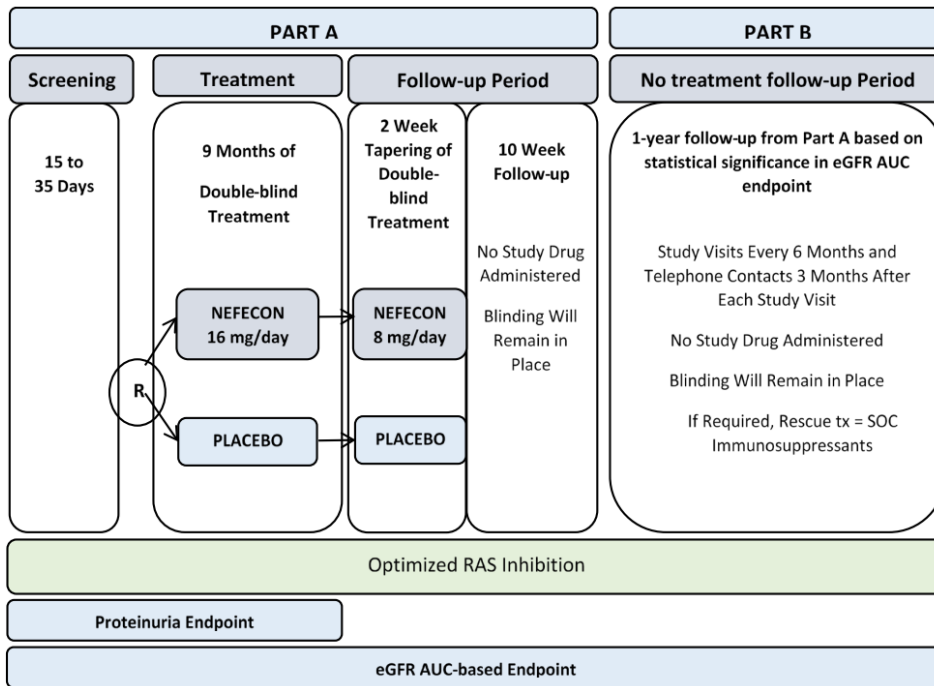
EMA har vurdert at budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk mot primær IgAN, og har innvilget markedsføringstillatelse (1, 15).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er Nef-301 (studien er også kalt NeflgArd). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport (1, 15)

| Oversikt over Nef-301 (1) | |
|---------------------------|--|
| Studiedesign | Randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert, multisenter studie i fase III. Del A: 9 måneder lang behandlingsperiode. Budesonid 16 mg daglig (N=197) eller placebo (N=198). Del B: 12 måneder lang observasjonsperiode. Se også Figur 1. |
| Pasientpopulasjon | Pasienter med primær IgAN og optimalisert dose (maksimum tillatt dose eller maksimum tolerert dose) av RAS-hemmere som behandlingsstandard. Inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Voksne pasienter ≥ 18 år - IgAN bekreftet ved biopsi - Vedvarende proteinuri ≥ 1 gram/dag <u>eller</u> UPCR $\geq 0,8$ gram/gram og eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m² Eksklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Ukontrollert diabetes type 1 eller 2 (HbA1c > 8 %) - Sekundær IgAN - Blodtrykk $\geq 140/90$ mmHg - Nyretransplanterte |
| Intervensjon | Budesonid med modifisert frisetting, 16 mg daglig |
| Komparator | Placebo |
| Utfallsmål | <ul style="list-style-type: none"> - Effekt på reduksjon i nyrefunksjon basert på estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) - Proteinuri-reduksjon basert på urinprotein-kreatinin forhold (UPCR) - Sikkerhet |

Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonsrate, UPCR = urinprotein-kreatinin forhold, IgAN = Immunglobulin A nefropati, RAS-hemmer = Renin-Angiotensin System-hemmere



AUC area under the curve (referred to in this Summary of Clinical Efficacy as the time-weighted average of eGFR over 2 years); eGFR estimated glomerular filtration rate; R randomisation; RAS renin angiotensin system; SOC standard of care; tx treatment. NEFECON = budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo).

Figur 1. Studiedesign Nef-301 (1)

Studien er nå avsluttet og det vil ikke bli publisert nye data fra denne studien med lengre oppfølgingstid. Det presenteres studieresultater fra siste datakutt med 24 måneders oppfølging (resultater fra del A og B).

Studiepopulasjon:

Median alder for inkluderte pasienter var 43 år, flere menn enn kvinner var inkludert (2:1 ratio), og de fleste pasientene hadde kaukasisk etnisitet. De fleste pasientene mottok minst 50 % av maks dose for RAS-inhibitorer. Pasientene hadde redusert nyrefunksjon, men det var spredning for baseline nyrefunksjon (1).

Normal eller økt eGFR er ≥ 90 ml/min/1,73 m² hos friske. Ved baseline (del A) hadde pasientene med IgAN i Nef-301 studien en nyrefunksjon målt ved eGFR (CKD-EPI) på 55,3 ml/min/1,73 m². 62,3 % av pasientene hadde en eGFR < 60 ml/min/1,73 m², noe som vil indikere kronisk nyresvikt dersom dette lave nivået opprettholdes lengre enn 3 måneder (1).

UPCR angir forholdet mellom protein relativt til kreatinin i urin. Ved vedvarende proteinuri kan mengden protein i urin være forhøyet, samtidig som kreatininkonsentrasjonen i urin hos de fleste vil være konstant. Høye konsentrasjoner av proteiner som IgA, i tillegg til en rekke andre proteiner, kan gi proteinuri. I studien var vedvarende proteinuri definert som enten proteinnivåer > 1 g/dag eller UPCR $\geq 0,8$ g/gram, med en samtidig eGFR ≥ 35 og ≤ 90 ml/min/1,73 m². Ved baseline (del A) hadde Nef-301 pasientene en UPCR på median 1,26 g/gram (1). I Norge brukes begrepet PKR (protein-kreatinin-ratio) ifølge medisinske fageksperter.

Studieresultater

Resultater for endring av eGFR verdier er presentert forskjellig i preparatomtalen og andre kilder som har publisert resultater fra Nef-301 studien, avhengig av hvilken metode som er benyttet ved beregning. DMP referer her til studieresultater slik de er presentert av EMA.

Endring i nyrefunksjon målt ved eGFR – ITT populasjonen:

Gjennomsnittlig endring (forskjellen mellom budesonid og placeboarmene) i eGFR over 2 år ble beregnet ved MMRM⁸ analyse (1). Forskjellen på 6,00 ml/min/1,73 m² var statistisk signifikant og i favør av budesonid jmfør tabell 4 (15). Dette betyr at pasientene behandlet med budesonid hadde en lavere reduksjon i nyrefunksjon målt ved eGFR over to år, enn pasientene behandlet med placebo.

Tabell 4. Analyse av eGFR etter 24 måneder i Nef-301 studien (15)

| eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m ²) ^a | Kinpeygo 16 mg (N = 182) | Placebo (N = 182) |
|---|---|----------------------|
| Gjennomsnittlig endring fra baseline (ml/min/1,73 m ²) etter 24 måneder (15 måneder etter avsluttet Kinpeygo-behandling) ^b | -7,50 | -13,50 |
| Kinpeygo 16 mg versus placebo: (95 % CI) Endring i eGFR fra baseline etter 24 måneder (ml/min/1,73 m ²) ^b Total stigning for eGFR i løpet av 2 år (ml/min/1,73 m ² per år) ^c | 6,00 (fra 2,76 til 10,08) 2,62 (fra 1,23 til 4,00) | |

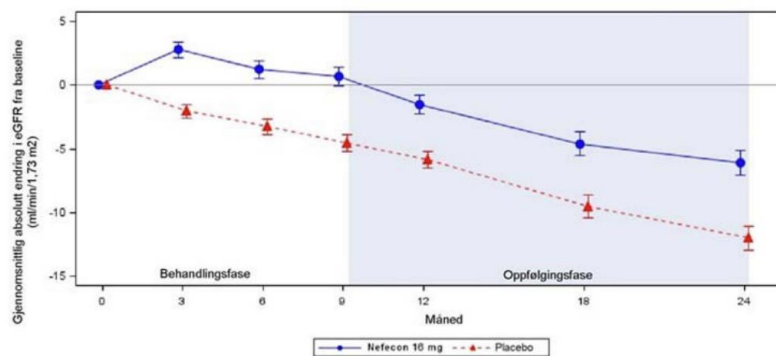
a Inkludert alle observerte eGFR-data registrert etter bruk av forbudt legemiddel.

b MMRM

c Total slope analyse

Forkortelser: CI: konfidensintervall; eGFR (CKD-EPI): estimert glomerulær filtrasjonsrate basert på Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-beregning.

Figur 2 viser at eGFR i budesonid armen (blå kurve) først bedres fram til måned 3. Til sammenligning taper pasientene i placeboarmen nyrefunksjon i samme periode. I perioden mellom 9 måneder og 24 måneder (hvor pasientene ikke mottar budesonid eller placebo), avtar eGFR i begge armene. Som supplement til den primære MMRM analysen, ble trenden for hvordan budesonid og placebokurvene endrer seg over tid analysert ved en «total slope»-analyse, det vil si en analyse av total fall for eGFR i løpet av 2 år⁹. Denne reflekterer den observerte «akutte» og den «kroniske» endringen i eGFR (før og etter 3 måneder).



Figur 2. Gjennomsnittlig absolutt endring i eGFR (CKD-EPI) fra baseline i fase 3 Nef-301 studien. Blå kurve viser eGFR for budesonidarmen, mens rød kurve viser placeboarmen (15)

⁸ MMRM: Justert geometrisk minste kvadraters gjennomsnittsforskjell for eGFR i forhold til baseline analysert med gjentatt målanalyse av blandet modell. Gjennomsnittlige endringer avledet direkte fra analysen utført på en logaritmisk skala.

⁹ Total slope analyse: Blandet modell med lineær stigning der eGFR ble modellert simultant og separat over de akutte (fra baseline til 3 måneder) og kroniske (fra 3 måneder og fremover) fasene og deretter kombinert for å estimere den samlede totale stigningen. Data ikke logaritmisk transformert og inkludert alle observerte eGFR-data uansett bruk av forbudte legemidler eller dialyseoppstart eller implantert nyretransplantat.

Behandlingsfordelen med budesonid beregnet med denne analysen var 2,62 ml/min/1,73 m² per år, jamfør tabell 4. Endring i den akutte fasen var numerisk signifikant, mens endring i den kroniske fasen ikke var signifikant (1, 15). Analyser med og uten «rescue» medisin (legemidler ikke tillatt i studien) ga lignende resultater.

Tiden til en bekreftet 30 % reduksjon i eGFR eller nyresykdom på sluttstadiet (ESCD, definert som nyrerelatert død, nyretransplantasjon, dialyse eller vedvarende eGFR på < 15 ml/min/1,73 m²) var forsinket hos pasienter som mottok budesonid, sammenlignet med dem som mottok placebo (HR 0,45; 95 % CI 0, 26 til 0,75). Andelen pasienter med en bekreftet hendelse i løpet av studieperioden på 2 år var 11,5 % i budesonid-gruppen versus 21,4 % av pasientene i placebogruppen (15).

Reduksjon i proteinuri basert på forholdet mellom urinprotein og kreatinin (UPCR) – ITT populasjonen

Reduksjonen i proteinuri var henholdsvis 34 % og 5 % i budesonid og placeboarmene, relativt til baseline, etter 9 måneders behandling. Proteinuri ble ytterligere redusert til 51 % etter 12 måneder i budesonid-armen, før proteinnivåene igjen var økt etter 24 måneder (31 % reduksjon sammenlignet med baseline). Proteinnivåene i placeboarmen nærmet seg baselineverdiene, jamfør tabell 5. Resultatene viser at behandling med budesonid hadde god effekt på proteinuri så lenge behandlingen foregikk (9 måneder), med en maksimal effekt 3 måneder etter avsluttet behandling. Effekten på proteinuri ser deretter ut til å avta (15).

Tabell 5. Proteinuri-reduksjon etter 9, 12 og 24 måneder og gjennomsnitt fra 12 til 24 måneder i Nef-301 studien (15)

| Prosent reduksjon i UPCR g/gram fra baseline ^{a, b} | Kinpeygo 16 mg (N = 182) | Placebo (N = 182) |
|---|--------------------------------|----------------------|
| Etter 9 måneder ^c | 34 % | 5 % |
| Etter 12 måneder (3 måneder etter avsluttet Kinpeygo-behandling) | 51 % | 3 % |
| Etter 24 måneder (15 måneder etter avsluttet Kinpeygo-behandling) | 31 % | 1 % |
| <i>Kinpeygo 16 mg versus placebo: Gjennomsnittlig prosent reduksjon i UPCR over 12 til 24 måneder sammenlignet med baseline ^d(95 % CI)</i> | 41 % (fra 32 % til 49 %) | |

a Ekskludert UPCR-data registrert etter bruk av forbudt legemiddel.

b Justert geometrisk minste kvadraters gjennomsnittsforshold for UPCR i forhold til baseline basert på longitudinell gjentatt målmodell. c Prosent reduksjon i UPCR ble tidligere evaluert hos de første 199 pasientene som ble randomisert (p = 0,0003).

Den endelige analysen for alle de 364 pasientene bekreftet en 30 % reduksjon i UPCR etter 9 måneder med Kinpeygo sammenlignet med placebo (95 % CI 20 % til 39 %).

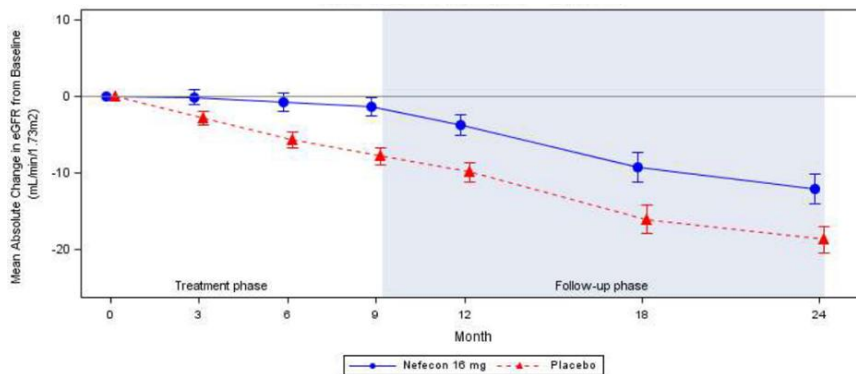
d Gjennomsnittlig prosent reduksjon i UPCR under oppfølging (over 12 til 24 måneder) basert på longitudinell gjentatt målmodell.

Forkortelser: CI: konfidensintervall; UPCR: urinprotein-kreatininforshold.

Subgruppe av pasienter med UPCR ≥ 1,5 ved baseline

STADA har selv ønsket å avgrense vurderingen av budesonid til å gjelde en subgruppe av pasienter med UPCR ≥ 1,5 ved baseline (N=129, 65 pasienter i budesonidgruppen og 64 pasienter i placebogruppen), altså en populasjon med høyere UPCR ved baseline enn totalpopulasjonen.

Den absolutte forskjellen i eGFR endring i favør av budesonid-armen var 6,61 ml/min/1,73 m² etter 24 måneder for subgruppen av pasienter med UPCR ≥ 1,5 ved baseline, mens den var 6,0 ml/min/1,73 m² for totalpopulasjonen (kilde, STADA). Som man kan se av figur 3 ble det ikke vist en initial forbedring i eGFR ved behandling med budesonid hos denne populasjonen, slik som ble sett hos totalpopulasjonen.



Figur 3. Gjennomsnittlig absolutt endring i eGFR (CKD-EPI) fra baseline i fase 3 Nef-301 studien, for subgruppen av pasienter med UPCR $\geq 1,5$ ved baseline. Blå kurve viser eGFR for budesonidarmen, mens rød kurve viser placeboarmen. Kilde firma.

Resultater for utfallsmålet UPCR viste en gjennomsnittlig behandlingsfordel for budesonidarmen på 6,59 g/gram for gruppen av pasienter med UPCR $\geq 1,5$ ved baseline, sammenlignet med 4,63 g/gram hos pasientene med UPCR $< 1,5$ ved baseline (15).

Sikkerhet:

De vanligste bivirkningene av budesonid, sammenlignet med placebo, var i Nef-301 studien perifer ødem, hypertensjon, økte antall hvite blodceller og nøytrofile celler, ødem i ansiktet, muskelspasmer og akne. EMA vurderte at disse bivirkningene, som kunne knyttes til budesonids glukokortikoid-profil, var lav-gradige, generelt reversible og av en mild alvorlighet (1).

I Nef-301 studien avsluttet $< 10\%$ av pasientene behandling med budesonid grunnet bivirkninger, og 5,6 % av pasientene reduserte budesonid dosen pga bivirkninger (1).

Biotilgjengeligheten av budesonid (systemisk sirkulasjon) er rundt 10 %. Pasienter med prediabetes var ikke inkludert i Nef-301 studien. Ettersom budesonid er et glukokortikoid kan pasienter oppleve endringer i glykemisk kontroll (1).

Redusert leverfunksjon kan redusere raten for eliminasjon av budesonid, og gi høyere systemiske konsentrasjoner av legemiddelet. Kinpeygo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) bør overvåkes for økte tegn og/eller symptomer på hyperkortisolisme (15).

DMPs oppsummering av effekt og sikkerhet:

Nef-301 studien demonstrerte at en 9 måneder lang behandlingskur med budesonid med modifisert frisetting 16 mg daglig reduserte tapet av nyrefunksjon målt ved eGFR hos pasienter med primær IgAN. eGFR-fordelen ble oppnådd innen slutten av den 9 måneder lange behandlingen, og vedvarte i de neste 15 månedene med observasjonsoppfølging, til sammen to år. Effekten var statistisk signifikant (15).

Effektresultatene for UPCR viser at behandling med budesonid hadde god effekt på proteinuri så lenge behandlingen foregikk (9 måneder), og med en maksimal effekt 3 måneder etter avsluttet behandling. Effekten på proteinuri ser deretter ut til å avta.

Den relative effekten på eGFR og UPCR var numerisk bedre for budesonid vs. placebo hos subgruppen av pasienter med UPCR $\geq 1,5$ sammenlignet med totalpopulasjonen med en proteinekskresjon i urinen på $\geq 1,0$ g/dag eller en UPCR på $\geq 0,8$ g/gram.

Behandlingen med budesonid er ikke kurativ, og selv om behandlingsfordelene sammenlignet med placebo også kan observeres 15 måneder etter avsluttet kur, fortsetter pasientenes nyrefunksjon å avta med omtrent samme hastighet som i placeboarmen (parallele kurver fra ca. måned 9, jamfør figur 2 og 3). DMP vurderer, slik som EMA gjorde i sin vurdering av MT (15), at ny(e) behandlingsskurer med budesonid vil være aktuelt.

DMP vurderer at effekten er klinisk relevant i både totalpopulasjonen og subpopulasjonen. Relativ effekt ved gjentakende behandling har ikke vært undersøkt i studiesammenheng. DMP vurderer at den kliniske nytten av behandling vil være størst dersom behandlingen starter så tidlig som medisinsk indisert og eventuelt gjentas etter vurdering fra behandlende lege. DMP vurderer derfor at nytten av budesonid med modifisert frisetting er størst dersom legemiddelet innføres til hele pasientpopulasjonen og uten en eventuell avgrensning basert på UPCR $\geq 1,5$ (subgruppen).

EMA omtaler Kinpeygos sikkerhetsprofil som på linje med andre budesonid-preparater som allerede har markedsføringstillatelse. Bivirkningene var generelt reversible og av en mild alvorlighet (1).

Klinisk relevans av Kinpeygos effekt og sikkerhetsprofil, samt behandlingsslengde

Medisinske fagekspertene som DMP har konsultert omtaler Kinpeygos effekt på proteinuri og eGFR, som både lovende, udiskutabelt god og klinisk relevant, og vurderer at det var få og akseptable bivirkninger i forhold til potensiell klinisk effekt.

Proteinuri:

Medisinske fagekspertene vurderer at effekten på proteinuri er klinisk relevant. Selv om effekten har avtatt ved 24 måneder, mener fagekspertene at det er klinisk relevant at proteinurien fortsatt er redusert 15 måneder etter at behandlingen ble avsluttet. En reduksjon av proteinurien på mer enn 30 %, mener fagekspertene at også er klinisk relevant, og i samme størrelse som proteinuri-reduksjonen som har blitt vist med SGLT2-hemmere (innført på blå resept) og endotelin-antagonisten sparsentan (ikke metodevurdert enda, [ID2023_027](#)) mot IgA-nefritt.

eGFR:

Fagekspertene mener at effekten på eGFR også er tydelig og klinisk signifikant. Den relative forskjellen mellom Kinpeygo og placebo-gruppa omtales som stor.

Sikkerhetsprofil:

Medisinske fagekspertene omtaler infeksjoner som den mest fryktede komplikasjonen til steroider (jfr STOP-IgA- og TESTING-studiene hvor det ble gitt systemiske steroider ved IgAN). I Nef-301 studien var infeksjoner likt fordelt mellom budesonid- og placebo-gruppa (35% vs 31%), noe fagekspertene mener er beroligende å se etter 9 måneders behandling med et steroid-basert middel. Sammenliknet med ACE-hemmere/ATII-blokkere og SGLT2-hemmere, vurderer fagekspertene at det ikke virker som at budesonid har noe dårligere sikkerhetsprofil.

Behandlingsslengde:

Fagekspertene angir at pasienter som får tilbakefall/har delvis respons, vil være kandidater for forlengelse av behandling eller ny syklus. Fagekspertene begrunner dette med at Kinpeygo primært skal redusere overproduksjon av patologisk IgA, og at det er rimelig å anta at denne produksjonen tar

seg opp igjen når behandlingen med det som i praksis er et lokaltvirkende steroidpreparat avsluttes. Gjentatt eller forlenget behandling medfører også økt steroid-toksisitet og fagekspertene ønsker å vurdere langtidsdata på effekt og bivirkninger/toksisitet. Slike data foreligger ikke ennå, men skal etter planen undersøkes i en open-label fortsettelsesstudie ([NCT04541043](#)).

3. Økonomi

Legemiddelkostnader

En pakke Kinpeygo 4 mg, 120 kapsler med modifisert frisetting koster NOK 103 717,9 (maks AUP inkl. mva.), jamfør legemiddelsok.no.

Anbefalt dosering er 16 mg (4 kapsler med modifisert frisetting) daglig med en innledende varighet på 9 måneder. Når behandlingen skal seponeres, bør dosen reduseres til 8 mg én gang daglig i 2 uker. Dosen kan reduseres til 4 mg én gang daglig i ytterligere 2 uker, etter den behandlende legens skjønn (15). DMPs beregninger tar utgangspunkt i doseringen som er angitt i preparatomtalen.

Tabell 6: Kostnader (NOK) for en 9 måneder lang behandling med Kinpeygo + dosenedtrapping, slik som beskrevet i preparatomtalen. Maks AUP inkl. mva.

| | Dosering | Kostnad per pakke Kinpeygo 4 mg, 120 kapsler | Kostnad per måned* | Legemiddelkostnader per behandling, dersom man ikke tar høyde for at hele pakninger selges** | Legemiddelkostnader per behandling ved salg av hele pakninger*** |
|--|--------------|--|--------------------|--|--|
| Kinpeygo 4 mg kapsler med modifisert frisetting | 16 mg daglig | 103 717,9 | 105 239 | 983 453 | 1 037 179 |

*DMP beregner at en måned gjennomsnittlig varer 30,44 dager

**Behandlingsregime som beskrevet i preparatomtalen til Kinpeygo¹⁰.

***Avrunding opp til nærmeste hele pakning¹¹.

En behandlingssekvens med Kinpeygo med dosering slik som anbefalt i preparatomtalen krever at 10 pakninger hentes ut av den enkelte pasient på H-resept. Kostnaden for 10 pakninger er NOK 1 037 179 (maks AUP inkl. mva.).

Kostnadsnivå for annet budesonid-preparat med modifisert frisetting

Budesonid er et eldre legemiddel som har vært på markedet i lengre tid, selve virkestoffet er ikke lengre patentert. Det finnes også andre budesonid-preparater med modifisert frisetting på markedet, og DMP vurderer at det ikke er ny teknologi å lage enterokapsler med modifisert frisetting. Det som er nytt for Kinpeygo er selve forskningen på effekt og sikkerhet av behandling med preparatet hos pasienter med primær IgAN, inkludert forskning for å finne riktig dose, samt *in vivo* dokumentasjon for at Kinpeygo kapsler med modifisert frisetting slipper budesonid på riktig sted i tarmen. STADA har altså hatt noen utviklingskostnader for Kinpeygo selv om virkestoffet ikke er patentert. DMP mener

¹⁰ Utregning: 947 153 NOK (9 mnd x 30,44 dager x 4 kaps) + 24 200 NOK (14 dager x 2 kaps) + 12 100 NOK (14 dager x 1 kaps) = 983 453 NOK

¹¹ Utregning: 1 138 kapsler (1 096 + 28 + 14) / 120 kapsler per pakke = 9,48 pakker. Rundet opp til nærmeste hele antall pakninger = 10 pakninger som hver koster 1 037 179 NOK (Maks AUP inkl. mva)

imidlertid at det i denne saken likevel er relevant å se hen til prisnivået på andre budesonid-preparater med modifisert frisetting. Kostnaden for Kinpeygo er betydelig høyere enn kostnaden for Entocort.

Tabell 7. Kostnader for ulike preparater med modifisert frisetting av budesonid. Maks AUP inkl. mva.

| | Pakningsstørrelse | Kostnad per pakning* | Kostnad per mg |
|----------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| Kinpeygo 4 mg | 120 kapsler | 103 717,9 | 216,08 |
| Entocort 3 mg | 100 kapsler | 709,50 | 2,37 |

*Legemiddelprisen for Entocort er hentet fra legemiddelsok.no

Kostnadsnivå for andre patenterte legemidler til samme pasientgruppe

Som nevnt innledningsvis mottar majoriteten av pasientene som er aktuelle for Kinpeygo i dag behandling med RAS-inhibitorer og SLGT2-hemmere. Kinpeygo vil ikke fortrenge behandlingen med disse legemidlene, men komme som et tillegg. DMP mener at det i denne saken er relevant å også se hen til prisnivået på andre patenterte legemidler til behandling av samme pasientgruppe.

Tabell 8. Kostnader for Kinpeygo og SLGT2-hemmere. Maks AUP inkl. mva.

| | Dosering | Pakningsstørrelse | Kostnad per pakning* | Kostnad per måned** |
|------------------------|--------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| Kinpeygo 4 mg | 16 mg daglig | 120 kapsler | 103 717,9 | 105 239 |
| Forxiga 10 mg | 10 mg daglig | 98 tabletter | 1 432,30 | 446 |
| Jardiance 10 mg | 10 mg daglig | 90 tabletter | 1 318,3 | 446 |

*Legemiddelprisene for Forxiga og Jardiance er hentet fra legemiddelsok.no

**DMP beregner at en måned gjennomsnittlig varer 30,44 dager

STADA har anledning til å gi legemiddelet rabatt. Sykehusinnkjøp håndterer eventuelle pristilbud. En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av budesonid med modifisert frisetting (Kinpeygo) til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Budsjettkonsekvenser

IgAN-populasjon omfattet av markedsføringstillatelsen

DMP tar utgangspunkt i at prevalensen og den årlige insidensen av IgAN er henholdsvis 2000-3000 og 100 pasienter i Norge, og at pasienter med proteinuri > 0,5 – 1 g/døgn undersøkes med biopsi.

Ut fra tilgjengelige data, har medisinske fageksperter som DMP har konsultert, gitt innspill på at pasienter med biopsiverifisert IgAN og proteinuri på > 1g/døgn eller UPCr > 0,8 g/gram (90,4 mg/mmol) på optimalisert støttebehandling med RAS hemming og bruk av SGLT2-hemmere, bør vurderes for bruk av Kinpeygo. Dette tilsvarer populasjonen som er omfattet av hele den markedsførte indikasjonen.

Medisinske fageksperter estimerer at 10-20 % av de prevalente pasientene med IgAN er aktuelle for behandling med Kinpeygo. Dette estimatet ekskluderer sekundær IgAN. Fagekspertene vurderer at få pasienter har absolutte kontraindikasjoner, slik at dette i liten grad påvirker pasientestimatene. Dårlig regulert diabetes eller hypertensjon, anses som relative kontraindikasjoner fordi fagekspertene vurderer at helsegevinsten av å redusere proteinurien ved IgAN antakelig vil være mye større enn

effekten av litt høyere blodsukker eller blodtrykk ved behandling. Estimatene ekskluderer pasienter med mindre alvorlig sykdom (proteinuri < 1 g/døgn) og svært langtkommet sykdom (eGFR < 35).

Medisinske fageksperter omtaler denne populasjonen som høyrisiko-pasienter som regelmessig går til nyrelege med stort behov for et nytt behandlingsalternativ, og mener at 100 % av pasientene som faller inn under denne definisjonen kan starte behandling ganske raskt etter en innføring på H-resept.

Av nydiagnostiserte pasienter (årlig insidens) antar medisinske fageksperter at 15-50 % har en vedvarende proteinuri > 1 g/døgn, og at disse er aktuelle for Kinpeygo.

DMP antar at behandlingen vil gjentas for 75 % av pasientene etter to år (STADAs anslag, basert på råd STADA har fått fra egne kliniske eksperter. Anslaget er også benyttet av NICE).

Tabell 9. DMPs anslag for pasienter aktuelle for Kinpeygo den første femårsperioden etter innføring på H-resept. Populasjon omfattet av MT

| År | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|
| Prevalente pasienter som behandles for første gang | 300-450* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nye pasienter | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Re-behandling | 0 | 0 | 244-356** | 19*** | 202-286**** |
| Totalt | 325-475 | 25 | 269-381 | 44 | 227-311 |

*15 % av 2000-3000 prevalente pasienter estimert behandlet det første året etter innføring

**75 % av 325-475 pasienter estimert re-behandling

***75 % av 25 pasienter estimert re-behandling

****75 % av 269-381 pasienter estimert re-behandling

DMP tar utgangspunkt i at en behandlingskur med Kinpeygo har en varighet på 9 måneder, samt dosenedtrapping slik som beskrevet i preparatomtalen for Kinpeygo. Legemiddelkostnaden per behandling per pasient er da NOK 1 037 179 (maks AUP inkl. mva.).

Tabell 10. DMPs estimerte budsjettkonsekvenser over de fem første årene etter innføring av Kinpeygo. Populasjon omfattet av MT. Maks AUP inkl. mva.

| År | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Totalt | 337-493 millioner | 26 millioner | 279-395 millioner | 46 millioner | 235-322 millioner |

Budsjettberegningene er forenklete, og tar utgangspunkt i at 15 % av de prevalente pasientene får behandling første år. Dersom det er aktuelt å behandle 10 % prevalente pasienter første år blir budsjettanslaget 226-330 millioner. Dersom det er aktuelt å behandle 20 % pasienter blir budsjettanslaget 448-655 millioner.

IgAN med UCPR \geq 1,5 g/gram

STADA har foreslått å avgrense populasjonen til pasienter med mer langtkommet nyresykdom. Dette innebærer at pasientene er relativt sykere, med en UCPR \geq 1,5 g/gram. STADA oppgir i innsendt dokumentasjon at de har konsultert en norsk klinisk ekspert som estimerer at 200 pasienter med en UPCPR \geq 1,5 g/gram vil være aktuelle for behandling med Kinpeygo. STADA oppgir videre at en norsk klinisk ekspert de har konsultert estimerer at insidensen av nye pasienter vil være 32-37 pasienter i denne gruppen.

I Norge brukes begrepet PKR om UPCPR, Medisinske fageksperter som DMP har konsultert anslår at 200-300 pasienter har svært høy risiko for progredierende sykdom, definert ved PKR \geq 1,5 g/gram, som er aktuelle for Kinpeygo (prevalente pasienter). I tillegg vil anslagsvis 20 pasienter tilkomme årlig (insidens). Fagekspertene bemerker at dette er usikre estimater.

Tabell 11. DMPs anslag for pasienter aktuelle for Kinpeygo den første femårsperioden etter innføring på H-resept. Populasjon med UPCR \geq 1,5 g/gram.

| År | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|
| Prevalente pasienter som behandles for første gang | 200-300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nye pasienter | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Re-behandling | 0 | 0 | 165-240* | 15** | 139-195*** |
| Totalt | 220-320 | 20 | 185-260 | 35 | 159-215 |

*75 % av 220-320 pasienter

**75 % av 20 pasienter

***75 % av 185-260 pasienter

DMP tar utgangspunkt i at en behandlingskur med Kinpeygo har en varighet på 9 måneder + dosenedtrapping slik som beskrevet i preparatomtalen for Kinpeygo. Legemiddelkostnaden per behandling per pasient er da NOK 1 037 179 (maks AUP inkl. mva.). Beregningene tar utgangspunkt i salg av hele pakninger på H-resept, og er forenklede.

Tabell 12. DMPs estimerte budsjettkonsekvenser over de fem første årene etter innføring av Kinpeygo. Populasjon med UPCR \geq 1,5 g/gram. Maks AUP inkl. mva.

| År | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Totalt | 228-332 millioner | 21 millioner | 192-270 millioner | 36 millioner | 165-223 millioner |

Medisinrådet i Danmark har metodevurdert subgruppen av pasienter med UPCR $>$ 1,5 g/gram. For denne subgruppen har Medisinrådet beregnet en insidens på 24 pasienter og prevalens på 476 for 2023 (16). Dersom det er aktuelt å behandle et tilsvarende antall pasienter som det er beregnet for Danmark (med sammenlignbart innbyggertall), vil det tilsvare ca. NOK 494 millioner i budsjettkonsekvenser i 2025. Med pasientanslaget fra Medisinrådet blir budsjettkonsekvensene for subpopulasjonen med UPCR \geq 1,5 g/gram høyere enn det laveste anslaget DMP har beregnet for hele den norske MT-populasjonen. Dette illustrerer den store usikkerheten som er knyttet til pasientanslagene.

Referanser

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Kinpeygo. EMEA/H/C/005653/II/0082024.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Kinpeygo. EMEA/H/C/005653/00002022.
3. Store medisinske leksikon. IgA-nefritt. 2022.
4. Haaskjold Y. L. & Knoop T. IgA-nefropati. Tidsskr Nor Legeforen. 2022;142.
5. Saha M. K. et al. Secondary IgA nephropathy. Kidney International Reports. 2018;94(4):674-81.
6. StatPearls. Peyer Patches. 2023.
7. Van Kruiningen et al. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. Inflamm Bowel Dis. 2022;8:180-5.
8. Store medisinske leksikon. Peyers plakk. 2022.
9. Wang M. et al. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features With Primary IgA Nephropathy. Kidney International Reports. 2020;5(2):165-72.
10. Rovin B. H. et al. KDIGO Guideline. Kidney Int. 2021.
11. European Medicines Agency (EMA). Generic and hybrid medicines. 2024.
12. Willey C. J. et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2023;8(10):2340-9.
13. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2345: Public summary of opinion on orphan designation: Sparsentan for the treatment of primary IgA nephropathy. 2020.
14. Nyreregister N. Annual Report 2022. 2023.
15. European Medicines Agency (EMA). Preparatomtale for Kinpeygo. 2024.
16. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. TRF-budesonid til behandling af primær immunglobulin A-nefropati hos voksne med risiko for hurtig sygdomsprogression med et urinprotein-til-kreatininforhold $\geq 1,5$ g/g. 2024.

Kommentar fra firma

Recommendation for Budesonide (Kinpeygo) in the Treatment of Adults with Primary Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)

Dear Members of the Norwegian Medicines Agency,

STADA Nordic would like to express our sincere gratitude for the collaborative approach and flexibility demonstrated throughout the application process for the inclusion of Kinpeygo (budesonide) in the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN). We appreciate the thoughtful questions and the opportunity to contribute to the ongoing evaluation.

We are pleased to note that the draft report recognizes Kinpeygo's significant and clinically relevant impact on proteinuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR). This aligns with our clinical experience and the existing literature, where the use of modified-release budesonide shows promise in effectively addressing these critical parameters in IgAN patients.

Additionally, we acknowledge NoMA's expectation that Norwegian clinical practice will treat nearly all patients diagnosed with IgAN, based on the published indications. We find this perspective commendable and agree that the treatment's efficacy is highly relevant. However, we also wish to express some concerns regarding the projected number of treated patients, as outlined in the report. Drawing on our experience from the UK and Germany, we anticipate uncertainty in the number of patients treated in the early years following market approval. We believe these projections should be adjusted to reflect the challenges associated with treatment implementation, particularly in the first few years when clinical experience is still being developed.

Furthermore, while DMP (the Norwegian Medicines Agency) estimates that 75% of patients will require retreatment after two years, based on advice from clinical experts, we agree that there remains considerable uncertainty regarding the duration and need for retreatment. The lack of robust clinical experience in the long-term use of Kinpeygo makes it difficult to accurately forecast the extent of this need, particularly as there may be variations in practice from country to country. The only available data are from our OLE trial in which only 48% of the Kinpeygo group in the pivotal trial were eligible for retreatment after 24 months based on the inclusion criteria of the OLE trial (which were in line with the current EMA label with regards to proteinuria and PKR).

Regarding the safety and efficacy of Kinpeygo, we would like to highlight that recent data presented at the ASN Kidney Week (San Diego, October 2024) by Professor Richard Lafayette demonstrates continued promising results. The findings show a similar benefit in both eGFR and urinary protein-to-creatinine ratio (UPCR) after 9 months of treatment, regardless of whether patients were naïve to Nefecon (Kinpeygo) or had prior exposure. Additionally, no new safety signals were identified, confirming that the treatment is generally well tolerated in the studied populations.

We would also like to address the evolving treatment landscape for IgAN. Current therapies focus primarily on managing the consequences of nephron loss via hemodynamic control with drugs like RAS blockers and SGLT-2 inhibitors. However, as emphasized in the 2024 draft of the KDIGO Clinical Practice Guideline for IgAN, there is increasing recognition of the importance of addressing the immunological causes of the disease—specifically, the production of pathogenic IgA and the formation of IgA immune complexes. Kinpeygo, as the only approved therapy specifically targeting these IgAN-specific mechanisms, represents a crucial shift in treatment paradigms. The guideline draft stresses that addressing these immunological drivers is essential for slowing or halting disease progression.

Given this shift in understanding, we believe that Kinpeygo should be considered early in the treatment sequence, in conjunction with other supportive therapies, to address both immunological and nephron-loss pathways simultaneously. Moreover, it is important to recognize that Kinpeygo is the only available therapy that directly targets the underlying causes of IgAN, as reflected in the KDIGO guidelines and the clinical trial data to date.

In conclusion, we respectfully encourage NoMA to consider the discrepancies between the projected number of patients treated in the first year and the actual clinical experience from other European countries. Most importantly, we urge NoMA to recognize Kinpeygo's unique role in treating IgAN, addressing both the immunological and nephron-loss aspects of the disease. Given its demonstrated efficacy and safety, we believe that Kinpeygo should be a standard treatment option for Norwegian patients with IgAN.

Thank you for your consideration of our input. We look forward to NoMA's decision and stand ready to provide any further information or clarification as needed.

Kind regards

Jens Seeberg

Medical Manager, STADA Nordic