

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021_070: Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08.05.2023

Statens legemiddelverk

Forord

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

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

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

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

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

Sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet avakopan (Tavneos). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av avakopan i henhold til bestilling ID2021_070; Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vifor Pharma. Vifor har levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner avakopan med prednisolon, begge i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime. Legemiddelverket har i denne saken vurdert at antagelsene for modellering av effekt i den innsendte helseøkonomiske modellen er usikre og ikke dokumentert i den kliniske studien av avakopan eller klinisk plausible. Følgelig er modellen ikke vurdert inngående, og kostnadseffektiviteten av metoden ved aktuell indikasjon er heller ikke kvantifisert.

Pasientgrunnlag i Norge

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket tatt utgangspunkt pasientgruppen som er omfattet av godkjent indikasjon for avakopan, i tråd med bestillingen fra Bestillerforum. Dette kan være om lag 100 pasienter årlig. Medisinske fageksperter mener det er grunnlag for å avgrense bruken av avakopan til de pasientene som av ulike grunner ikke tolererer dagens behandling med høye doser prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon, og anslår at dette kan være 10 til 25 pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

GPA og MPA er alvorlige sykdommer som kan gi organskade og økt dødelighet. Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken siden vi ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det primære målet i behandlingen av aktiv GPA og MPA er remisjon. Behandlingen ved alvorlig sykdom starter med induksjonsbehandling med høydose prednisolon i kombinasjon med syklofosfamid eller rituksimab. Syklofosfamid og rituksimab gis vanligvis i 3-6 måneder samtidig som prednisolon gradvis titreres ned til en lavere vedlikeholdsdose som opprettholdes i minst et år. Deretter består vedlikeholdsbehandlingen av rituksimab eller azatioprin, avhengig av hva som ble gitt i induksjonsfasen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt er basert på den randomiserte, dobbeltblindede, fase 3 studien ADVOCATE. ADVOCATE inkluderte 330 pasienter med aktiv og alvorlig GPA eller MPA og sammenlignet avakopan med prednison, begge gitt sammen med standardbehandling. Standardbehandlingen bestod av rituksimab eller syklofosfamid etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med azatioprin eller mykofenolat etter utprøvers valg. De to primærutfallsmålene var remisjon ved uke 26 og vedvarende remisjon ved uke 52. Remisjon var definert som BVAS¹-skår = 0 og ingen bruk av steroider de siste 4 ukene før målingen. Pasientene som fikk avakopan hadde en remisjonsrate på 72,3 % sammenlignet med 70,1 % hos pasientene som fikk prednison ved uke 26. Ved slutten av studiens varighet på 52 uker, hadde 65,7 % av pasientene som mottok avakopan vedvarende remisjon sammenlignet med 54,9 % av pasientene som hadde fått prednison. Effektforskjellen mellom behandlingsarmene ved uke 52 var statistisk signifikant (p=0,0066) og

¹ BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

klinisk relevant. Resultater for relevante sekundærendepunkter som endring i eGFR, glukokortikoid-toksisitetsindeks og helserelatert livskvalitet, støtter at behandling med avakopan har en klinisk relevant effekt sammenlignet med prednison.

Legemiddelverket vurderer at studien har vist at behandling med avakopan og standardbehandling er bedre enn prednisolon og standardbehandling til å opprettholde remisjon hos pasientene. Det er imidlertid noen svakheter ved studien som gjør at den ikke er helt overførbart til norsk klinisk praksis. Definisjonen av remisjon i studien (BVAS-skår= 0 og prednison = 0 mg) samsvarer ikke med den norske anbefalte definisjonen av remisjon (BVAS-skår= 0 og prednison \leq 7,5 mg). Vi kan ikke utelukke at den rapporterte effektforskjellen mellom behandlingsarmene ville ha vært mindre dersom remisjon i studien var definert som i klinisk praksis. I tillegg var nedtrappingen av prednison raskere i ADVOCATE enn anbefalingene i norsk klinisk praksis. Dette er problematisk fordi en hurtig nedtrapping og seponering av steroider gir økt risiko for tilbakefall. Det betyr at relativ effekt trolig vil være mindre i klinisk praksis enn det som ble vist i studien. Standardbehandlingen avviker også noe i studien sammenlignet med dagens praksis, blant annet ved at rituksimab brukes som vedlikeholdsbehandling i klinisk praksis. Dette har trolig ikke hatt innvirkning på relative effektestimater i vesentlig grad siden standardbehandlingen var lik mellom armene.

Det er nokså god overførbart mellom pasientene i ADVOCATE og pasienter i norsk klinisk praksis, dersom det tas hensyn til totalpopulasjonene MPA og GPA i Norge. Siden avakopan er en kostbar behandling mener medisinske fageksperter, som Legemiddelverket har kontaktet, at avakopan trolig vil være mest aktuell til pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig affeksjon i nyrene. Pasienter som ikke tolererer høydose prednisolon var ikke inkludert i ADVOCATE, og subgruppen med alvorlig nyreaffeksjon utgjorde kun en liten del av studiepopulasjonen og er analysert post-hoc. Legemiddelverket vurderer derfor at pasientpopulasjonen i studien kun er delvis representativ for pasientpopulasjonen som er mest aktuell å behandle i norsk klinisk praksis.

Det finnes ikke data på behandling av avakopan ut over 52 uker. Vifor har derfor brukt data fra litteraturen i innsendt analyse for å modellere effekten av avakopan sammenlignet med prednisolon, begge i kombinasjon med standardbehandling, over tid. I modellen fører behandling med avakopan hovedsakelig til redusert mortalitet og lavere forekomst av alvorlig nyresykdom. Dette er ikke dokumentert i ADVOCATE og Legemiddelverket vurderer at de modellerte effektene ikke er klinisk plausible. Dessuten er ikke modellen i stand til å replisere remisjonsratene observert i ADVOCATE. Det hadde vært ønskelig om modellen hadde fanget opp de steroidbesparende gevinstene av avakopan trolig har, i form av reduksjon av bivirkninger knyttet til langtidsbruk av høye doser med steroider. Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten knyttet til overførbart av relativ effekt og modellert effekt er av en slik størrelse at vi ikke har presentert et estimat på kostnadseffektivitet.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene av avakopan er kvalme, hodepine, redusert antall hvite blodceller, infeksjon i øvre luftveier, diare, oppkast og nasofyrangitt. Avakopan er steroidbesparende og vil trolig føre til reduksjon av bivirkninger knyttet til bruk av steroider, som risiko for infeksjoner.

Kostnadseffektivitet

Basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) med merverdiavgift (mva.) og anbefalt dosering av avakopan koster ett år med behandling omtrent 1 million NOK. Sammenligningsgrunnlaget prednisolon har lav legemiddelkostnad, men avakopan kan potensielt føre til noen kostnadsbesparelser knyttet til

oppfølging og behandling av bivirkninger av høydosebehandling med prednisolon. Hos både pasienter som får behandling med avakopan og prednisolon vil det påløpe utgifter til standardbehandling med cyklofosamid eller rituksimab, men disse antas å være like i begge behandlingsarmene.

Vifors innleverte grunnanalyse gir en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på omtrent 1,4 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.) per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Legemiddelverket vurderer at antagelsene for modellering av effekt har store svakheter og høy usikkerhet og har derfor **ikke** utført egne analyser. Faktorer som oppsummerer de hovedinnvendingene Legemiddelverket har til innsendt analyse fra Vifor, og hvordan endringer til mer plausible estimater antas å kunne påvirke IKER er presentert i kapittel 4. Sannsynligvis vil IKER være høyere enn den som ble estimert i Vifors grunnanalyse.

Vifor har gitt pristilbud til Sykehusinnkjøp HF. En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av avakopan til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at årlige budsjettvirkninger av å ta i bruk avakopan vil være på omtrent 98 millioner NOK (maksimal AUP med mva.) for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Dersom metoden innføres til en mindre pasientpopulasjon, vil budsjettvirkningene bli lavere.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke beregnet inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken fordi innsendt modell inneholder antagelser for modellering av effekt over tid som ikke er dokumentert i den kliniske studien og heller ikke er klinisk plausible. I tillegg kan mereffekten av avakopan på sykdomsremisjon være noe dårligere i klinisk praksis enn det som ble vist i ADVOCATE siden pasientene i studien fikk en hurtigere nedtrapping av prednison enn de gjør i klinisk praksis. Det er også uklart i hvilken grad resultatene for studiepopulasjonen er overførbare til de pasientene som er mest aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene, det vil si pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Vi har likevel valgt å presentere resultatene fra Vifors grunnanalyse for å vise at IKER-en er høyere enn hva som skal til for at prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens legemiddelpriser for avakopan.

Hovedgevinsten av avakopan er at metoden gir sykdomskontroll uten bruk av høydose steroider. Fordi avakopan er kostbart er metoden mest relevant som et behandlingsalternativ hos pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig affeksjon i nyrene. Dette er subgrupper som er antatt å ha økt nytte av avakopan sammenlignet med prednisolon. Høye doser og/eller langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger. Studieperioden for ADVOCATE er begrenset til 52 uker, så langtidseffekter- og bivirkninger av avakopan er ikke dokumentert. Fordi det ikke finnes dokumentasjon på behandling av avakopan ut over dette, mener fagekspertene at behandlingen bør avsluttes etter et år, som i studien.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 Problemstilling	11
1.2 Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt	11
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	12
1.4 Behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt	13
1.4.1 Behandling med avakopan	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	13
1.4.3 Komparator	14
1.4.4 Behandling med prednisolon	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 ADVOCATE-studien	16
3 PICO	19
3.1 Pasientpopulasjon	19
3.2 Intervensjon	22
3.3 Komparator	23
3.4 Utfallsmål	25
3.4.1 Effekt	25
3.4.2 Bivirkninger.....	36
4 ØKONOMISK ANALYSE	38
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	40

5.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	40
5.2	Estimat av legemiddelutgifter per pasient.....	41
5.3	Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten.....	42
6	OPPSUMMERING.....	43
	REFERANSER.....	45
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	48

Logg

Bestilling:	ID2021_070: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avakopan, i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA) (oppdatert 13.10.2022).
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Vifor Pharma Nordiska AB
Preparat:	Tavneos
Virkestoff:	Avakopan
Indikasjon:	Tavneos, i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).
ATC-nr:	L04AA59
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	11.01.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	31.05.2021
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20.04.2022
Saken tildelt saksutreder(e)	12.09.2022
Medisinske fagekspertter kontaktet for første gang	04.11.2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11.10.2022
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	8 dager
Rapport ferdigstilt:	08.05.2023

Saksbehandlingstid:	375 dager. Dette innebærer 184 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler(e).
Saksutredere:	Solveig Bryn Monica Hallem Akerholdt Kirsti Hjelme
Medisinske fagekspert:	Ragnar Gunarsson, overlege, spesialist i revmatologi og indremedisin, Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet Berit Grandaunet, overlege, St. Olavs
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

ANCA	Anti-nøytrofil cytoplasma antistoff
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CUA	Kost-nytte analyse
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
EGPA	Eosinofil granulomatose med polyangiitt
EMA	European Medicines Agency (Det Europeiske Legemiddelkontoret)
ERSD	End stage renal disease (alvorlig nyresykdom)
GPA	Granulomatose med polyangiitt
GTI	Glukokortikoid-toksisitetsindeks
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøst
MPA	Mikroskopisk polyangiitt
MVA	Merverdiavgift
NorVAS	Norsk vaskulittregister og biobank
NOSVAR	Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister
OS	Totaloverlevelse
OUS	Oslo Universitetssykehus
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SoC	Standard of care (standard behandling)

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Avakopan i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime, er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA) og fikk markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon 11.01.2022 av det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Avakopan er tilkjent «orphan drug designation» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand) for sykdommene GPA og MPA (1, 2).

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Vifor Pharma Nordiska AB (Vifor) har sendt inn en kostnad per QALY-analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av avakopan sammenlignet med prednisolon, begge i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime, hos pasienter med GPA eller MPA.

Legemiddelverket vurderer at en del av de grunnleggende antagelsene som er gjort i den innsendte helseøkonomiske modellen er usikre, og ikke tilstrekkelig dokumenterte eller klinisk plausible. Følgelig er modellen ikke vurdert inngående, og kostnadseffektiviteten av metoden ved aktuell indikasjon er heller ikke kvantifisert.

1.2 Granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

Granulomatøs polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) er autoimmune sykdommer hvor det oppstår betennelser (vaskulitt) i små og mellomstore blodårer. GPA og MPA tilhører såkalte anti-nøytrofil cytoplasma antistoff (ANCA)-vaskulitter, og man finner denne typen antistoff hos 80-90 % av pasientene (3). Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) er den tredje og siste subgruppe av ANCA-assosierte vaskulitter.

GPA og MPA har flere felles kliniske og patologiske trekk. Symptomer som nedsatt almenntilstand og plager fra ledd, nyre, lunge og hud forekommer ved begge subgruppene, men studier har vist at de to diagnosene uttrykker ulike antistoff. Ved begge subgruppene er det risiko for tilbakefall etter remisjon, da spesielt om pasienten ikke følger opp behandlingen (4).

GPA ble tidligere kalt Wegeners granulomatose. Det dannes betennelser i og utenfor blodårene i form av betennelsesknuter (granulomer). Det er særlig bihuler, nese, hals, nyrer og lunger som rammes. Med GPA har de fleste PR3²—ANCA antistoff i blodet. Dersom GPA ikke blir behandlet kan det føre til nyresvikt (5).

Ved MPA er det ingen betennelsesknuter og gjerne mindre plager fra øvre luftveier enn ved GPA. Det er nyrene som hovedsakelig blir rammet, og 90 % av pasientene opplever nekrotiserende nyrebetennelse som kan føre til alvorlig nyresvikt dersom det ikke blir behandlet. Ved MPA har de fleste pasienter MPO³-ANCA antistoff i blodet.

Det er fem faktorer som kan øke sykdommenes alvorlighetsgrad og predikere redusert overlevelse (6):

- Alder over 65 år
- Kreatinin over 150 µmol/L (redusert nyrefunksjon)

² PR3: Proteinase 3

³ MPO: Myeloperoksydase

- Mage-tarm systemet er angrepet
- Hjertesykdom
- Etablert organskade ved behandlingsstart

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det finnes flere norske registre for pasienter med GPA og MPA. Oslo universitetssykehus (OUS) har bygget et register for systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt (Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister, NOSVAR) som inkluderer voksne, samtykkende pasienter med en sikker, relevant diagnose behandlet på OUS. I årsrapporten til NOSVAR ble det i 2021 rapportert om 18 og 7 pasienter med henholdsvis GPA og MPA. Totalt fra 1991 til 2021 ble det rapportert 255 pasienter med GPA og 61 pasienter med MPA (7). NorVas (Norsk vaskulittregister og biobank) er et nasjonalt kvalitetsregister for systemiske vaskulittsykdommer som inkluderer pasienter over 16 år, som behandles for systemisk vaskulittsykdom i norske sykehus og som gir samtykke for å bli registrert. Ifølge siste årsrapport til NorVas, var det 75 nye tilfeller med ANCA-assosiert vaskulitt i 2021 (8). Det er i samme rapport registrert totalt 511 pasienter med GPA og 117 pasienter med MPA i Norge.

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i pasientpopulasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon for avakopan, i tråd med bestillingen fra Bestillerforum. Basert på innsendt dokumentasjon fra Vifor, antar Legemiddelverket at det kan være om lag 100 pasienter per år i Norge, som er innenfor godkjent indikasjon for avakopan. Det vil si pasienter med MPA eller GPA som har aktiv og alvorlig sykdom. Medisinske fagekspertene mener imidlertid at det er grunnlag for å avgrense bruken av avakopan til de pasientene som av ulike grunner ikke tolererer dagens behandling med høye doser prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon (se kapittel 3.1), og anslår at dette kan være 10 til 25 pasienter hvert år i Norge.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

GPA og MPA er alvorlige sykdommer. Pasienter med GPA og MPA har økt dødelighet første året etter diagnose grunnet aktiv sykdom og infeksjoner, og igjen etter om lag 8 år grunnet hjerte-kar sykdom, infeksjoner og malignitet (9). Pasientene har betydelig morbiditet på grunn av skader som skyldes både sykdom og behandling med høydose kortikosteroider over tid. Å få tilbakefall av sykdom øker risiko for organskade. Både barn og voksne kan bli rammet av GPA og MPA. De fleste pasientene er mellom 65-74 år ved diagnosetidspunktet (8).

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, er det ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for aktuelle pasienter.

1.4 Behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt

1.4.1 Behandling med avakopan

Indikasjon

Avakopan i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime, er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Virkningsmekanisme

Avakopan er en selektiv C5a-reseptorhemmer og bidrar til en kompetitiv hemming av interaksjonen mellom C5aR1 og anafylatoksinet C5a. Ved å blokkere C5aR1 reduserer avakopan de pro-inflammatoriske effektene av C5a, som inkluderer nøytrofil aktivering, migrering og bindingen til områder med betennelser i små kar, vaskulær endotelial celleretraksjon og permeabilitet.

Dosering

Den anbefalte dosen for avakopan er 30 mg (3 harde kapsler à 10 mg) oralt to ganger daglig, morgen og kveld sammen med mat. Avakopan bør administreres i kombinasjon med et rituksimab- eller syklofosfamidregime.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er kvalme, hodepine, redusert antall hvite blodceller, infeksjon i øvre luftveier, diaré, oppkast og nasofaryngitt. De vanligste alvorlige bivirkningene er unormal leverfunksjon og lungebetennelse.

Se fullstendig preparatomtale for Tavneos for utfyllende informasjon (10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale handlingsprogram for behandling av GPA og MPA, men det er laget en nasjonal veileder i revmatologi som beskriver diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med ANCA-assosierte vaskulitter (9). Den nasjonale veilederen samsvarer med European League Against Rheumatism (EULAR) sine oppdaterte anbefalinger for behandling av ANCA-assosierte vaskulitter (11). Disse anbefalingene er ytterligere beskrevet i kapittel 3.1. Medisinske fagekspertiser som Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at det er denne veilederen som følges ved behandling av pasienter med GPA og MPA i Norge. Det primære målet i behandlingen av GPA og MPA er remisjon, altså ingen tegn til aktiv sykdom. Ved aktiv sykdom er det systemisk inflammasjon og pågående sykdom i organer (4). I klinisk praksis anvendes BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) for å måle sykdomsaktivitet hos pasienter med GPA og MPA. BVAS er et validert instrument som brukes internasjonalt for å undersøke sykdomsaktivitet og organskade, som behandlende lege mener skyldes aktiv vaskulitt. BVAS-skåringen er vesentlig for å undersøke om pasienten er i remisjon eller har tilbakefall. BVAS gir maksimalt 63 poeng og et skår på 0 poeng tilsvarer remisjon (12). Fagekspertiser bekrefter at BVAS brukes for å måle sykdomsaktiviteten i norsk klinisk praksis.

Selv om GPA og MPA er to ulike sykdommer, er behandlingen ved alvorlig og aktiv sykdom den samme ved begge diagnosene. Ved aktiv sykdom starter behandlingen med induksjonsbehandling for å få

pasienten i remisjon, og deretter gis vedlikeholdsbehandling. Alle pasienter skal ha kortikosteroider, men kortest mulig tid med høy dose. Induksjonsbehandlingen ved alvorlig sykdom består av cyklofosamid eller rituksimab i kombinasjon med høydose prednisolon. Induksjonsbehandlingen med cyklofosamid og rituksimab gis vanligvis i faste doser i en periode på 3-6 måneder samtidig som prednisolon gradvis titreres ned til en lavere vedlikeholdsdose som opprettholdes i minst et år. Vedlikeholdsbehandlingen består av rituksimab eller azathioprin, avhengig av hva som ble gitt i induksjonsfasen. Se Figur 1 for oversikt over immunsuppressiv behandling som blir gitt sammen med kortikosteroider i induksjons- og vedlikeholdsfase ved MPA og GPA, som beskrevet i den nasjonale veilederen (9, 13).

Oversikt alternativer immunsuppresjon GPA/MPA		
	Induksjonsbehandling	Vedlikeholdsbehandling
1. valg	<p>Rituximab (RTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle residiv • Unge kvinner/fertilitets-bevarende • Positiv PR3-ANCA • Tidligere malignitet <p>Cyklofosamid (CYC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPA med alvorlig nyreaffeksjon <p>Kombinasjon RTX/CYC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved alvorlig livstruende sykdom 	<p>Rituximab (RTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skal ikke kombineres med annet DMARD
2. valg	<p>Mykofenolat mofetil (MMF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPA med mindre alvorlig nyreaffeksjon <p>Methotrexate (MTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved mild/begrenset sykdom uten truet organaffeksjon 	<p>Azathioprin (AZA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fremfor MTX ved nyreaffeksjon <p>Methotrexate (MTX)</p>
3. valg		<p>Mykofenolat mofetil (MMF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved kontraindikasjon for AZA og MTX <p>Leflunomid (LEF)</p>

Figur 1: Oversikt over alternativer av immunsuppresjon ved GPA/MPA (9).

1.4.3 Komparator

Avakopan er forventet å være et alternativ til høydosebehandling med prednisolon. Basert på dette mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er prednisolon (i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosamidregime).

1.4.4 Behandling med prednisolon

Indikasjon

Prednisolon er indisert ved alvorlige lidelser der først og fremst antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt tilsiktes.

Virkningsmekanisme

Prednisolon er et syntetisk glukokortikoid med antiinflammatorisk og immunmodulerende effekt.

Dosering

Prednisolon doseres individuelt. Initialt anbefaling til voksne er 5-100 mg eller mer om nødvendig, etterfulgt av en gradvis reduksjon til laveste vedlikeholdsdose. For nærmere om dosering av prednisolon ved GPA og MPA se kapittel 3.3.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene knyttet til bruk av prednisolon er bl.a. infeksjoner (inkludert forverring av eksisterende infeksjon), redusert bentetthet med påfølgende bruddfare, endringer i stoffskiftet (for eksempel Cushing syndrom og diabetes mellitus), hypertoni, hudatrofi, muskelatrofi og ødem. De fleste bivirkninger avhenger av dose og varighet av behandlingen, og ved å bruke laveste effektive dose over kortest mulig tid, kan bivirkninger minimeres.

Se fullstendig preparatomtale for prednisolon for ytterligere informasjon (14).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Den pivotale kliniske studien ADVOCATE samt to støttene studier, CLEAR (15) og CLASSIC (16), lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) vurdert av EMA (17). Vifor har utført et systematisk litteratursøk for å indentifisere andre relevante studier som undersøker avakopan i aktuell pasientpopulasjon, men indentifiserte ingen andre studier enn de tre nevnt over. Legemiddelverket anser fase 3-studien ADVOCATE som mest relevant for denne metodevurderingen siden den inkluderer flere pasienter og har en lengre oppfølgingstid enn fase 2-studiene CLEAR og CLASSIC.

2.1 ADVOCATE-studien

ADVOCATE var en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie som vurderte effekten og sikkerheten av avakopan hos pasienter med GPA eller MPA (n = 330) kombinert med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime. Studieperioden var på 52 uker med en påfølgende 8 ukers oppfølgingsperiode. En oversikt over studien er presentert i Tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over ADVOCATE studien.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål	Relevante sekundære utfallsmål
ADVOCATE NCT02994927 (18)	Pasienter over 12 år, med en klinisk diagnose av GPA eller MPA med behov for behandling med cyclofosfamid eller rituksimab. Testet positivt for anti-PR3 eller anti-MPO antistoffer. Minst en stor hendelse eller minst tre små hendelser av sykdomsaktivitet i BVAS, eller minst to nyrehendelser av proteinuri eller hematuri i BVAS n=330	Avakopan 30 mg 2 ganger daglig + SoC + prednison-matchende placebo	Prednison trappet ned fra 60 mg/dag til 0 mg/dag over 20 uker + SoC + Avakopan-matchende placebo 2 ganger daglig	Andel pasienter i sykdomsremisjon definert som BVAS på 0 og ingen bruk av glukokortikoider for behandling av ANCA-assosiert vaskulitt de siste fire ukene før uke 26. Andel pasienter i vedvarende remisjon definert som remisjon ved uke 26 uten tilbakefall frem til uke 52, med en BVAS på 0 og ingen bruk av glukokortikoider for behandling av ANCA-assosiert vaskulitt de siste fire ukene før uke 52.	Endring fra baseline til uke 26 for GTI Andel pasienter som fikk tilbakefall etter oppnådd remisjon ved uke 26 Endring i eGFR fra baseline til uke 52 (for nyresyke pasienter) Endring i helserelatert livskvalitet fra baseline til uke 52 ved SF-36 og EQ-5D-5L

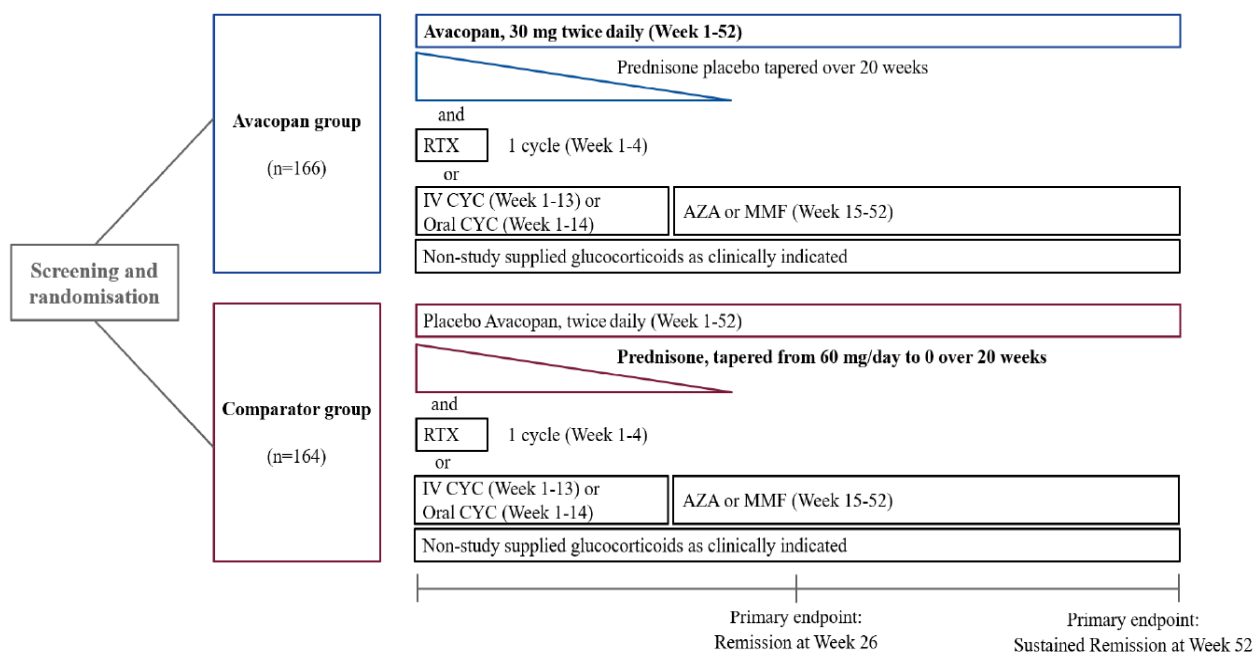
SoC: Standard of Care (rituksimab IV eller cyclofosfamid IV/oral), BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, GPA: Granulomatose polyangiitt, MPA: mikroskopisk polyangiitt. GTI: Glukokortikoid-toksisitetsindeks (GTI) anslår morbiditet relatert til glukokortikoidbruk og inkluderer måling av kroppsmasseindeks, glukosetoleranse, lipider, steroidmyopati, hudtoksisitet, nevropsykiatrisk toksisitet og infeksjon. En høyere GTI indikerer høyere glukokortikoidtoksisitet. Det er to GTI-skår, kumulativ forverringsskår (CWS) og samlet forbedringsskår (AIS). eGFR: Estimert glomerulær filtrasjonsrate.

Inkluderte pasienter i ADVOCATE ble stratifisert etter 1) bruk av rituksimab intravenøst (IV), cyclofosfamid IV eller oral cyclofosfamid; 2) Proteinase 3 (P3)-positiv eller myeloperoksidase (MPO)-positiv ANCA-assosiert vaskulitt, og 3) nylig diagnostisert eller tilbakefall av ANCA-assosiert vaskulitt. Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta enten avakopan 30 mg kapsler to ganger daglig kombinert med prednisolon-matchende placebo-nedtrappingsregime over 20 uker (n=166) eller avakopan-matchende placebo (kapsler) to ganger daglig pluss prednisolon (nedtrapping fra 60 mg/dag til 0 i løpet av 20 uker) (n=164). I begge behandlingsarmer ble det i tillegg gitt standardbehandling (SoC), bestående av cyclofosfamid (IV eller oralt) eller rituksimab IV etter utprøvers valg. Doseringene er nærmere beskrevet i kapittel 3.

Studieprotokoll tillot bruk av glukokortikoider tilsvarende 3 gram metylprednisolon IV de fire siste ukene og 10 mg prednisolon daglig de siste 6 ukene før screeningen. Under screeningperioden (opptil 14 dager) var det tillatt med glukokortikoider IV så lenge den kumulative dosen ikke oversteg 3 g metylprednisolon.

I ADVOCATE var det primære utfallsmålet todelt; første del var definert som andel pasienter i sykdomsremisjon ved uke 26, og andre del var definert som andel pasienter i vedvarende remisjon ved

uke 26 frem til uke 52. I studien ble remisjon definert som BVAS lik 0 og ingen bruk av glukokortikoider for behandling av ANCA-assosiert vaskulitt de siste fire ukene før målepunktet. Relevante sekundære utfallsmål er vist i Tabell 1 og studiedesignet er illustrert i Figur 2. Studieresultater fra ADVOCATE er presentert i Kapittel 3.



Figur 2: Studiedesign av den pivotale ADVOCATE-studien (17)

Studier som pågår

ADVOCATE studien ble avsluttet i november 2019. Vifor har ikke trukket frem noen andre pågående relevante studier med avakopan.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske effekten av avakopan til behandling av GPA og MPA er dokumentert gjennom ADCOVATE studien. Det er en styrke at studien er utført som en randomisert, dobbeltblindet studie, som direkte sammenligner avakopan med prednison. Prednison er en relevant komparator for denne metodevurderingen. Medisinske fageksperter vurderer at ADVOCATE er en relativt stor og god studie hos en relevant pasientpopulasjon til tross for noen svakheter knyttet til forskjeller i nedtrapping av prednison og standardbehandling mellom studien og norsk klinisk praksis (se kapittel 3.2 og 3.3). Legemiddelverket mener at det er en svakhet ved dokumentasjonen at studieperioden er begrenset til en aktiv periode på 52 uker, og at effekt og sikkerhet ved behandling med avakopan ut over dette ikke er fanget opp.

Legemiddelverket vurderer at datagrunnlaget for relativ effekt av avakopan til pasienter med GPA eller MPA er tilstrekkelig for en metodevurdering, og vil vurderes nærmere for klinisk relevans i kapittel 3.

3 PICO⁴

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Avakopan kombinert med et rituksimab- eller syklofosfamidregime har godkjent indikasjon til behandling av voksne pasienter med *alvorlig* og *aktiv* GPA eller MPA. Ved *aktiv* GPA/MPA-sykdom har pasienten systemisk betennelse og pågående sykdom i organer. Graden av sykdomsaktivitet måles ved BVAS-skår. Det finnes ikke en tydelig definisjon på aktiv sykdom i litteraturen ut over dette. Medisinske fageksperter beskriver at pasienter med sykdomsaffeksjon i nyre, lunge og/eller hjerte anses å ha *alvorlig* sykdom. Pasienter som er affisert i mindre organer, som bihulene, anses ikke å ha alvorlig sykdom og vil ikke være aktuelle å behandle med avakopan.

Nylig ble European League Against Rheumatism (EULAR) sine anbefalinger for behandling ved ANCA-assosierte vaskulitter oppdatert, og her omtales induksjonsbehandling med avakopan i kombinasjon med rituksimab eller syklofosfamid som et alternativ for å redusere steroidbruk (11). Pasienter som det er anbefalt å behandle med avakopan i de europeiske retningslinjene er en subgruppe som sannsynligvis vil ha økt nytte sammenlignet med steroider, og består av pasienter med risiko for å utvikle eller forverre bivirkninger av steroider eller pasienter med aktiv glomerulonefritt (en potensielt livstruende nyreskade) og raskt forverret nyrefunksjon. Dette samsvarer med innspill fra fageksperter Legemiddelverket har kontaktet, som vurderer at avakopan vil være mest nyttig for pasienter som av ulike grunner ikke bør eller kan få høye doser med steroider. Fagekspertene trekker frem at dette for eksempel kan være pasienter med alvorlig nyreaffeksjon, osteoporose, diabetes, hjertesykdom, risiko for psykose, eller som har høy risiko for å utvikle slike sykdommer. Fedmeopererte pasienter blir også nevnt som en aktuell gruppe for avakopan, og dette er en økende pasientgruppe. Fageksperter påpeker også at ettersom steroider øker risiko for infeksjoner, kan avakopan være til nytte hos pasienter som har høy risiko for (sopp)infeksjoner.

Både barn og voksne kan bli rammet av GPA og MPA. De fleste pasientene er mellom 65-74 år ved diagnostetidspunktet (8). En norsk studie fra 2020 forsøkte å kartlegge insidens og prevalens av ANCA-assosierte vaskulitter (GPA, MPA og EGPA) i Nord-Norge over en periode på 15 år fra 1999 til 2013 (19). Median alder ved diagnose i denne studien var 62 år, og alderen var noe høyere ved MPA-diagnose (71 år) sammenlignet med GPA-diagnose (54 år).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i ADVOCATE studien er presentert i Tabell 2. Gjennomsnittlig alder i studien var omtrent 61 år. Omtrent 70 % av pasientene var nydiagnostiserte, mens de resterende 30 % hadde tilbakefall av sykdom. Ca. halvparten av pasientene (55 %) hadde GPA og resterende (45 %) hadde MPA. Gjennomsnittlig BVAS-skår ved baseline for pasientene i studien var ca. 16. Standardbehandlingen pasientene mottok var nokså lik mellom behandlingsarmene (rituksimab 65 %, IV syklofosfamid 31 %, oral syklofosfamid 4 % per behandlingsarm).

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika i ADVOCATE-studien (18).

Characteristic	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)
Age — yr	61.2±14.6	60.5±14.5
Sex — no. (%)		
Male	98 (59.0)	88 (53.7)
Female	68 (41.0)	76 (46.3)
Race — no. (%)†		
White	138 (83.1)	140 (85.4)
Asian	17 (10.2)	15 (9.1)
Black	3 (1.8)	2 (1.2)
Other	8 (4.8)	7 (4.3)
Body-mass index‡	26.7±6.0	26.8±5.2
Median duration of ANCA-associated vasculitis (range) — mo	0.23 (0–362.3)	0.25 (0–212.5)
Vasculitis disease status — no. (%)		
Newly diagnosed	115 (69.3)	114 (69.5)
Relapsed	51 (30.7)	50 (30.5)
ANCA status — no. (%)		
Antiproteinase 3 positive	72 (43.4)	70 (42.7)
Antimyeloperoxidase positive	94 (56.6)	94 (57.3)
Type of vasculitis — no. (%)		
Granulomatosis with polyangiitis	91 (54.8)	90 (54.9)
Microscopic polyangiitis	75 (45.2)	74 (45.1)
Birmingham Vasculitis Activity Score§	16.3±5.9	16.2±5.7
Vasculitis Damage Index¶	0.7±1.5	0.7±1.4
Immunosuppressant induction treatment — no. (%)		
Intravenous rituximab	107 (64.5)	107 (65.2)
Intravenous cyclophosphamide	51 (30.7)	51 (31.1)
Oral cyclophosphamide	8 (4.8)	6 (3.7)
Organ involvement — no. (%)		
Renal	134 (80.7)	134 (81.7)
General	111 (66.9)	114 (69.5)
Ear, nose, and throat	75 (45.2)	69 (42.1)
Chest	71 (42.8)	71 (43.3)
Nervous system	38 (22.9)	31 (18.9)
Mucous membranes or eyes	26 (15.7)	40 (24.4)
Cutaneous	24 (14.5)	23 (14.0)
Cardiovascular	6 (3.6)	3 (1.8)
Abdominal	4 (2.4)	1 (0.6)
Glucocorticoid use during screening period		
Use of any glucocorticoids — no. (%)	125 (75.3)	135 (82.3)
Intravenous use	63 (38.0)	73 (44.5)
Oral use	99 (59.6)	113 (68.9)
Total prednisone-equivalent dose — mg**	654.0±744.4	727.8±787.8
Daily prednisone-equivalent dose — mg**	46.7±53.2	52.0±56.3
Previous immunosuppressant use — no. (%)††		
Cyclophosphamide	4 (2.4)	2 (1.2)
Rituximab	1 (0.6)	4 (2.4)

* Data are shown for the modified intention-to-treat population. Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. ANCA denotes antineutrophil cytoplasmic antibody.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ The Birmingham Vasculitis Activity Score is a composite measure of signs and symptoms in nine organ systems. Scores range from 0 to 63, with higher scores indicating more extensive disease activity.

¶ The Vasculitis Damage Index pertains to 11 organ systems. Values range from 0 to 64, with higher scores indicating more extensive organ damage. Patients with a new diagnosis typically have a score of 0.

|| Organ involvement was based on the Birmingham Vasculitis Activity Score.

** The prednisone-equivalent dose includes both intravenous and oral use of glucocorticoids.

†† Shown are patients who used immunosuppressants within the previous 12 months.

Legemiddelverkets vurdering

Gjennomsnittlig alder i den kliniske studien er noe lavere enn det som er dokumentert i norske registre, men det er som nevnt ikke noe felles nasjonalt register for pasienter med disse sykdommene og gjennomsnittsalderen i litteraturen spriker noe. De medisinske fagekspertene mener at en gjennomsnittsalder på omtrent 60 år synes å gjenspeile aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

I Norge er det trolig en større andel pasienter som har GPA enn det er i studien. Fagekspertene anslår at i Norge er fordelingen 70-80 % GPA og 20-30 % MPA og det ble trukket frem at andelen som har MPA i Norge er økende. Ut over dette mener de medisinske fagekspertene at det er nokså god overførbarhet mellom pasientene i ADVOCATE studien og pasienter i norsk klinisk praksis, dersom det tas hensyn til totalpopulasjonen med MPA og GPA.

Videre trakk fagekspertene frem at siden avakopan er en kostbar behandling sammenlignet med prednisolon, vil metoden trolig være mest aktuell hos pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Disse pasientene har i dag ingen alternativer til høydosebehandling med steroider. Pasienter som ikke tolererer prednison antas å være ekskludert fra studien ettersom pasientene på forhånd ble tilfeldig randomisert til enten prednison eller avakopan. Subgruppen med alvorlig nyreaffeksjon utgjorde kun en liten del av studiepopulasjonen i ADVOCATE og er analysert post-hoc. Legemiddelverket vurderer derfor at pasientpopulasjonen i studien kun er delvis representativ for pasientpopulasjonen som er mest aktuell å behandle i klinisk praksis.

Når det kommer til standardbehandling er det flere pasienter som får rituksimab enn cyklofosamid i norsk klinisk praksis sammenlignet med pasientene i ADVOCATE. Fagekspertene anslår at omtrent 10-15 % av pasientene i norsk klinisk praksis får cyklofosamid, og at dette er pasienter som har dårligere almenntilstand eller som er resistente mot rituksimab. Noen få pasienter får cyklofosamid kombinert med rituksimab, mens majoriteten (ca. 85 %) får rituksimab i klinisk praksis, sammenlignet med 65 % i studien. Det er veldig få pasienter som får cyklofosamid oralt i norsk klinisk praksis. Betydningen av denne forskjellen mellom studien og norsk klinisk praksis for overførbarhet av relativ effekt er diskutert i kapittel 3.4.1.

ADVOCATE studien har undersøkt pasienter med GPA og MPA samlet, selv om dette er to ulike diagnostiske undergrupper av ANCA-assosiert vaskulitt. Fagekspertene ga innspill på at det anses som fornuftig å vurdere disse diagnosene samlet i denne saken, ettersom dokumentasjonen for avakopan er basert på en studie av begge gruppene. Pasienter med *aktiv* og *alvorlig* GPA og MPA anses også å være mer like med hensyn på sykdomsforløp og valg av behandling, i motsetning til mindre alvorlig sykdom hvor gruppene synes å skille seg mer med tanke på hvordan sykdommen manifesterer seg. Legemiddelverket vurderer av den grunn at det er fornuftig å vurdere aktiv GPA eller MPA samlet i denne rapporten.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene som ble konsultert, vurderer Legemiddelverket at studiepopulasjonen er overførbar til norsk klinisk praksis, dersom det tas hensyn til godkjent indikasjon og bestillingen av denne metodevurderingen av avakopan. Dersom man tar hensyn til de pasientene det er mest aktuelt å behandle med avakopan (de som ikke tolerer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon), er imidlertid studien kun delvis overførbar.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det forventes at avakopan vil doseres i henhold til godkjent preparatomtale, dersom metoden blir innført til bruk i norsk klinisk praksis. Anbefalt dosering av avakopan er 30 mg (3 kapsler à 10 mg) to ganger daglig. Ifølge preparatomtalen bør avakopan kombineres med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime som følger:

- rituksimab i 4 ukentlige intravenøse doser eller
- intravenøs eller oral cyklofosfamid i 13 eller 14 uker, etterfulgt av oral azatioprin eller mykofenolatmofetil og
- glukokortikoider etter klinisk indikasjon.

Fagekspertene antar at dersom avakopan blir innført, vil valg av standardbehandlingen følge anbefalingene i *Veileder for ANCA-assosierte vaskulitter (9)*. Det vil si induksjonsbehandling med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime i 3-6 måneder, og deretter vedlikeholdsbehandling med rituksimab, azatioprin eller metotreksat i 2,5-5 år. Fagekspertene beskriver at avakopan hovedsakelig vil bli kombinert med rituksimab i norsk klinisk praksis, hvor rituksimab først vil bli gitt som induksjonsbehandling med 1000 mg 2 ganger med 2 ukers intervaller, og deretter vedlikeholdsbehandling med 500 mg hver 6. måned i 2-4 år (se kapittel 3.1). Dette er i tråd med preparatomtale for rituksimab, men ikke i tråd med preparatomtalen for avakopan eller slik pasientene ble behandlet i ADVOCATE hvor det ble gitt kun 4 ukentlige doser rituksimab, og ingen videre vedlikeholdsbehandling.

I preparatomtalen er det ikke beskrevet anbefalinger for behandlingsstopp med avakopan ut over midlertidig stopp av behandling grunnet spesifiserte bivirkninger. Medisinske fagekspertene antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med avakopan i inntil 52 uker som i studien, ettersom det ikke finnes studiedata på lengre behandlingstid. Dette er i tråd med de europeiske retningslinjene som anbefaler at behandling med avakopan bør seponeres etter 6-12 måneder på grunn av begrensede studiedata (11). Fagekspertene antar at noen pasienter kan ha nytte av lengre vedlikeholdsbehandling, men at de fleste vil tolerere lave doser (5 mg) med prednisolon, og kan gå over på dette etter å ha sluttet på behandling med avakopan. Hvis pasientene får tilbakefall, kan det være aktuelt med re-induksjonsbehandling med avakopan dersom bivirkningsprofilen tilsier det.

Innsendt klinisk dokumentasjon

ADVOCATE studien bestod av en induksjonsperiode og en vedlikeholdsperiode. I induksjonsperioden fikk pasientene i intervensjonsarmen avakopan 30 mg to ganger daglig + standardbehandling. Standardbehandling bestod av enten rituksimab IV *eller* cyclofosfamid, IV eller oralt. Rituksimab 375 mg/m² ble gitt IV på dag 1, og deretter ukentlig i totalt fire infusjoner. Cyklofosfamid 15 mg/kg (opptil 1,2 gram) ble gitt IV på dag 1, og deretter ved uke 2, 4, 7, 10 og 13. Oral cyklofosfamid 2 mg/kg daglig (maksimalt 200 mg per dag) ble gitt på dag 1 og deretter daglig i totalt 14 uker. Pasientene som hadde mottatt cyklofosfamid i induksjonsperioden fikk i vedlikeholdsperioden azatioprin (startdose 1 mg/kg daglig med titrering opptil 2 mg/kg daglig etter to uker) eller mykofenolat (2 g daglig). Pasienter som hadde mottatt rituksimab i induksjonsperioden fikk ingen videre vedlikeholdsbehandling. Det var tillatt for pasientene å bruke glukokortikoider som behovsmedisin gjennom hele studieperioden.

Behandlingsvarighet med avakopan var 52 uker i studien. Av de 166 pasientene som mottok avakopan var det 151 (91 %) som fullførte studien og oppfølgingsperioden (52 + 8 uker).

Legemiddelverkets vurdering

Ifølge preparatomtalen bør avakopan kombineres med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime og er antatt å fortrenge høydose prednisolon i induksjonsfasen. Fagekspertene antar at det trolig vil være behov for noe bruk av prednisolon samtidig med avakopan, da gjerne hos de med mest alvorlig sykdom. Mange av pasientene vil også gå over på lave doser (5 mg) med prednisolon når de er ferdige med behandling med avakopan, som er naturlig å begrense til 52 uker siden det ikke finnes studiedata ut over denne perioden. Dosering av rituksimab i induksjonsfasen avviker mellom studien og norsk klinisk praksis, men de ulike doseringsregimene er antatt å være likeverdige (9).

Det er en svakhet ved studien at pasientene som mottok rituksimab som induksjonsbehandling, ikke fikk dette som vedlikeholdsbehandling. Dette avviker fra anbefalinger i preparatomtalen for rituksimab (MabThera) og den nasjonale veilederen for ANCA-assosierte vaskulitter (9, 20). Det er også bekreftet fra fagekspertene at pasientene i norsk klinisk praksis får rituksimab som vedlikeholdsbehandling. I følge EMA sin MT-utredning har Vifor forklart at rituksimab kun var godkjent for induksjonsbehandling da studien ble gjennomført, og at dette var grunnen til at studiepasientene ikke fikk vedlikeholdsbehandling med rituksimab (17). Siden rituksimab ikke ble brukt som vedlikeholdsbehandling i studien, kan det ha ført til at pasientene ble underbehandlet i studien sammenlignet med pasientene i norsk klinisk praksis. Ettersom det ikke ble gitt vedlikeholdsbehandling av rituksimab i hverken intervensjons- eller komparatorarmen, vil dette trolig ikke påvirke relativ effekt mellom avakopan og prednisolon i vesentlig grad.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Komparator for denne metodevurderingen er prednisolon kombinert med standardbehandling. Standardbehandlingen (cyklofosfamid eller rituksimab) er beskrevet i Kapittel 3.2. Doseringsregimet av prednisolon vil følge «standarddose» fra behandlingsveilederen, hvor pasientene starter på høye doser med prednisolon avhengig av pasientens vekt og trappes sakte ned før eventuell seponering eller videre behandling med en lav vedlikeholdsdose (5 mg), se Tabell 3.

Høydosebehandling med glukokortikoider over tid gir en økt risiko for komplikasjoner og alvorlige bivirkninger, blant annet benskjørhet, diabetes, magesår, muskelsvinn, økt blodtrykk, søvnløshet, psykiske forstyrrelser og utvikling av glaukom og katarakt (21). Det er derfor et viktig mål for behandlingen at de fleste pasientene trapper ned til 5 mg prednisolon (eller lavere) innen seks måneder etter diagnosetidspunktet (8).

Tabell 3: Plan for nedtrapping av prednison (9).

Uke	Standarddose			Høydose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.
1+2	25	30	40	50	60	60
3+4	20	25	30	40	50	60
5+6	15	20	25	30	40	50
7+8	12.5	15	20	25	30	40
9+10	10	12.5	15	20	25	30
11+12	7.5	10	12.5	15	20	25
13+14	5	7.5	10	12.5	15	20
15+16	5	5	7.5	10	12.5	15
17+18	5	5	5	7.5	10	12.5
19+20	5	5	5	5	7.5	10
21+22	5	5	5	5	5	7.5
23-52	5	5	5	5	5	5
53+	Videre behandling/nedtrapping/seponering etter individuell vurdering					

Innsendt klinisk dokumentasjon

I induksjonsperioden i ADVOCATE-studien fikk pasientene prednison etter nedtrappingsplanen presentert i Tabell 4, kombinert med samme standardbehandling som i avakopanarmen (17).

Tabell 4: Nedtrapping av prednison i ADVOCATE (18).

Study Day	Avacopan Group	Prednisone Group			
		Daily Prednisone Dose*			
		All†	Adults		Adolescents
		≥55 kg	<55 kg	>37 kg	≤37 kg
Week 1	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Week 2	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Week 3	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Week 4 to 6	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Week 7 and 8	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Week 9 and 10	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Week 11 to 14	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Week 15 to 20	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
≥ Week 21	0	0	0	0	0

Pasientene kunne bruke ekstra glukokortikoider som behovsmedisin i tillegg til medisinene fra studien gjennom hele studieperioden, både i intervensjons- og komparatorarmen. Standardbehandling med rituksimab og cyklofosamid ble gitt i samme doser som beskrevet i kapittel 3.2. Av de 164 pasientene som mottok avakopanmatchet placebo pluss prednison, var det 151 pasienter (90,9 %) som fullførte studieperioden og oppfølgingsperioden.

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis brukes prednisolon, ikke prednison som i studien. Prednison er et prodrug som omdannes til prednisolon i leveren etter peroralt inntak. De to virkestoffene anses å ha tilsvarende effekt ved samme dose (22). Fagekspertene beskriver at mange pasienter med alvorlig sykdom har behov for langvarig lavdosebehandling med prednisolon (5 mg/dag), det vil si i minst 52 uker som beskrevet i den nasjonale veilederen. Dette avviker fra nedtrappingen av prednison i ADVOCATE, hvor pasientene startet på 60 mg og trappet ned til 0 mg i løpet av 20 uker. Pasientene fikk dermed raskere nedtrapping og mindre total dose prednison i studien enn de ville fått i norsk klinisk praksis. Fagekspertene erfarer at pasienter som seponerer prednisolon for raskt har større risiko for tilbakefall enn de som følger nedtrappingsplanen fra veilederen. Legemiddelverket vurderer derfor at pasientene i komparatorarmen synes å være underbehandlet i ADVOCATE sammenlignet med aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Dette har trolig ført til en overestimering av relativ effekt for avakopan sammenlignet med prednison i studien. Det ble også påpekt i EMA sin MT-vurdering at pasientene i komparatorarmen ble suboptimalt behandlet med prednison sammenlignet med europeiske behandlingsretningslinjer (17).

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De to primære utfallsmålene i ADVOCATE var andel pasienter med remisjon i uke 26 uten bruk av glukokortikoider siste fire uker, og videre vedvarende remisjon ved uke 52, se Tabell 5. Relevante sekundære utfallsmål var endring fra baseline til uke 26 for glukokortikoid-toksisitetsindeks (GTI), andel pasienter som fikk tilbakefall mellom uke 26 og uke 52, endring i eGFR fra baseline til uke 52 hos nyresyke pasienter og endring fra baseline til uke 52 i helserelatert livskvalitet målt med SF-36 og EQ-5D-5L.

Ved uke 26 var 115 pasienter (70,1 %) i prednisonarmen i remisjon, sammenlignet med 120 pasienter (72,3 %) i avakopanarmen. Estimert differanse mellom behandlingsarmene var da 3,4 % (95 % KI: -6,0 - 12,8). Avakopan var statistisk ikke dårligere enn prednison i å opprettholde remisjon uten steroidbruk de siste fire ukene (non-inferiority $p < 0,0001$). Ved uke 52 hadde 90 pasienter (54,9 %) i prednisonarmen fortsatt remisjon sammenlignet med 109 pasienter (65,7 %) i avakopanarmen, med en estimert differanse mellom behandlingsarmene på 12,5 % (95 % KI: 2,6 - 22,3). Avakopan var statistisk både ikke dårligere enn (non-inferior) ($p < 0,0001$) og bedre enn (superior) prednison ($p=0,0066$) når det gjelder vedvarende remisjon i uke 52. I løpet av den 8 ukers oppfølgingsperioden som etterfulgte studieperioden på 52 uker, opplevde 7 pasienter i prednisonarmen og 6 pasienter i avakopanarmen tilbakefall av sykdom.

Tabell 5: Primære utfallsmål i ADVOCATE-studien (17).

	Comparator group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups^a
Primary Endpoints			
Remission^b at Week 26, n (%)	115 (70.1)	120 (72.3)	<0.0001 (non-inferiority) 0.2387 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	3.4	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	-6.0, 12.8	
Sustained remission^c at Week 52, n (%)	90 (54.9)	109 (65.7)	<0.0001 (non-inferiority) 0.0066 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	12.5	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	2.6, 22.3	

Det ble observert forskjeller i vedvarende remisjon målt i uke 52 mellom avakopan og prednison i ulike predefinerte subgrupper, i favør av avakopan. Både ved 26 og 52 uker var det blant annet sett en større effektforskjell for pasienter med tilbakefall av sykdom sammenlignet med pasienter som var nydiagnostisert. Det ble også sett en større effektforskjell hos pasienter med MPA sammenlignet med pasienter med GPA. Ved 52 uker ble det sett en større effekt hos pasienter som hadde mottatt rituksimab som induksjonsbehandling sammenlignet med pasientene som hadde mottatt cyklofosamid, se Tabell 6 for resultater i uke 52.

Tabell 6: Andel pasienter med opprettholdt remisjon ved uke 52 fordelt på subgrupper og stratifiseringsfaktorer (17).

Stratification Factor/Subgroup Treatment	N	n (%)	95% CI	Difference in percentages	Two-sided 95% CI for Difference
Subjects receiving IV rituximab background therapy					
Prednisone	107	60 (56.1)	(46.1, 65.7)		
Avacopan	107	76 (71.0)	(61.5, 79.4)	15.0	(2.2, 27.7)
Subjects receiving IV or oral cyclophosphamide					
Prednisone	57	30 (52.6)	(39.0, 66.0)		
Avacopan	59	33 (55.9)	(42.4, 68.8)	3.3	(-14.8, 21.4)
Subjects with PR3 ANCA positivity					
Prednisone	70	40 (57.1)	(44.7, 68.9)		
Avacopan	72	43 (59.7)	(47.5, 71.1)	2.6	(-13.6, 18.8)
Subjects with MPO ANCA positivity					
Prednisone	94	50 (53.2)	(42.6, 63.6)		
Avacopan	94	66 (70.2)	(59.9, 79.2)	17.0	(3.3, 30.7)
Subjects with newly diagnosed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	114	66 (57.9)	(48.3, 67.1)		
Avacopan	115	70 (60.9)	(51.3, 69.8)	3.0	(-9.7, 15.7)
Subjects with relapsed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	50	24 (48.0)	(33.7, 62.6)		
Avacopan	51	39 (76.5)	(62.5, 87.2)	28.5	(10.4, 46.6)
Subjects with granulomatosis with polyangiitis					
Prednisone	90	52 (57.8)	(46.9, 68.1)		
Avacopan	91	56 (61.5)	(50.8, 71.6)	3.8	(-10.5, 18.0)
Subjects with microscopic polyangiitis					
Prednisone	74	38 (51.4)	(39.4, 63.1)		
Avacopan	75	53 (70.7)	(59.0, 80.6)	19.3	(4.0, 34.7)

95% CIs for treatment proportions were calculated using the Clopper and Pearson Method. Two-sided 95% CIs were calculated for the difference in proportions (avacopan minus prednisone) using the Wald Method. ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; IV = intravenous; ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval.

Differanse i eGRF fra baseline til uke 52 hos pasienter med affeksjon i nyrene (80 % av total studiepopulasjon) som ble behandlet med avacopan sammenlignet med prednison var 3,2 mL/min/1,73m², se Tabell 7.

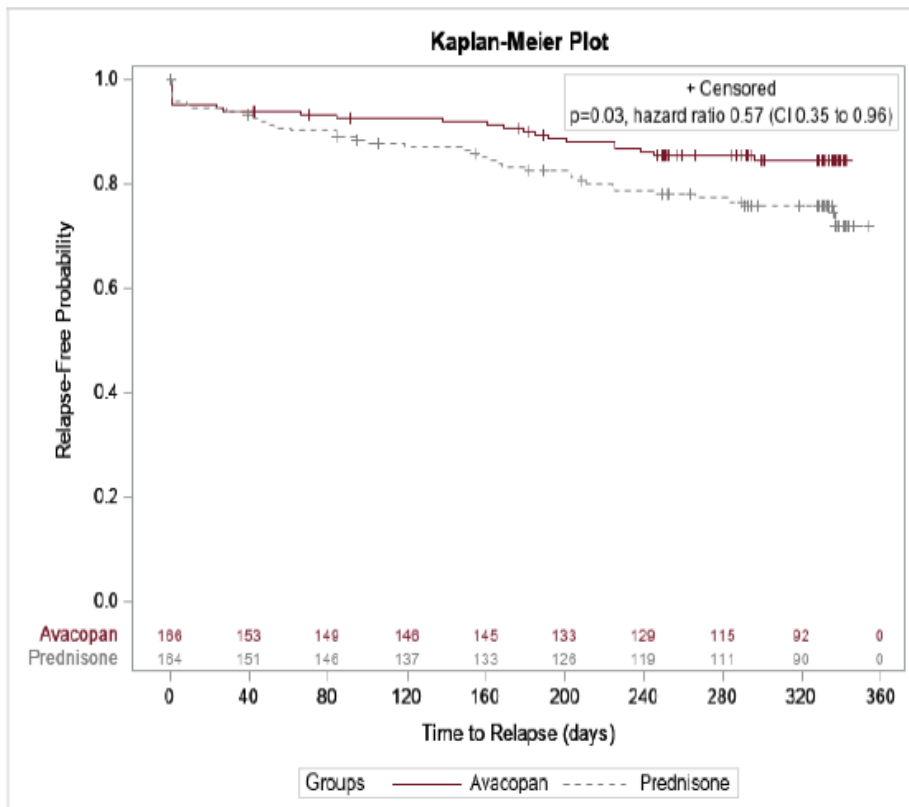
Tabell 7: Endring i estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) fra baseline for nyresyke pasienter (17).

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups ^a
eGFR (ml/min/1.73 m²) in subjects with renal disease at baseline based on BVAS			
Baseline, mean±SEM (n)	45.6±2.36 (n=134)	44.6±2.42 (n=131)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	2.9±1.03 (n=127)	5.8±1.04 (n=121)	P=0.046
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	4.1±1.03 (n=125)	7.3±1.05 (n=119)	P=0.029

^a Two-sided P-values

ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score.

Det var numerisk flere pasienter i avakopanarmen som opprettholdt remisjon etter uke 26, enn det var i prednisonarmen. Det var 9 pasienter (7,5 %) fra avakopanarmen og 14 (12,2 %) fra prednison-armen som fikk tilbakefall av sykdom mellom uke 26 og 52. Estimert differanse mellom armene var -6 % (95 % KI: -14,4 – 2,4) ($p=0,0810$). Tid til tilbakefall gjennom hele studieperioden er vist i Figur 3.



Figur 3: Kaplan-meier (KM) kurver for tid (dager) til tilbakefall i de to behandlingsarmene (17).

Glukokortikoid-toksisitet (GTI) er foreløpig en ny måte å måle toksisitet i forbindelse med glukokortikoidbruk, hvor positiv poengsum indikerer en forverring av toksisitet. Begge behandlingsarmer opplevde forverring av toksisitet, men det ble observert statistisk signifikant lavere poengsum for avacopan ved både uke 13 og uke 26, for både kumulativ forverringsscore (CWS) og samlet forbedringscore (AIS), se Tabell 8.

Tabell 8: Resultater fra glukokortikoid-toksisitetsideks (GTI) ved uke 13 og 26 for ITT-populasjon i ADVOCATE (17).

	Comparator group (N=164)	Avacopan Group (N=166)		P-value for Difference Between Groups^a
Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score (GTI-CWS)				
Week 13 (LSM ± SEM)	36.6 ± 3.41 (n=161)	25.7 ± 3.40 (n=160)		0.014
Week 26 (LSM ± SEM)	56.6 ± 3.45 (n=153)	39.7 ± 3.43 (n=154)		0.0002
Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score (GTI-AIS)				
Week 13 (LSM ± SEM)	23.2 ± 3.46 (n=161)	9.9 ± 3.45 (n=160)		0.003
Week 26 (LSM ± SEM)	23.4 ± 3.50 (n=153)	11.2 ± 3.48 (n=154)		0.008

^a Two-sided P-values

LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean.

Den totale kumulative prednisolon-ekvivalente dosen fra baseline til slutten av studien var i gjennomsnitt mer enn dobbelt så høy i prednisonarmen sammenlignet med avakopanarmen (17, 18). Fra baseline til uke 26 mottok 86,1 % av pasientene som brukte avakopan glukokortikoider som ikke ble levert gjennom studien. I comparatorarmen var glukokortikoidbruken hovedsakelig grunnet protokolldefinert prednisonbruk.

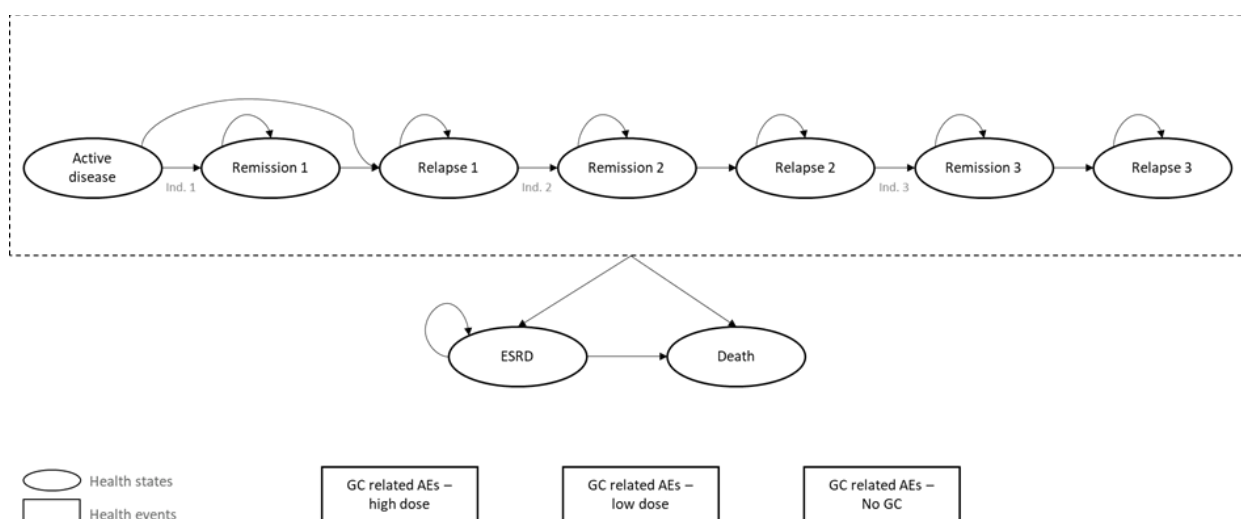
Data for helserelatert livskvalitet ble målt i ADVOCATE studien ved hjelp av de generiske instrumentene EQ-5D-5L og SF-36, se Tabell 9 for rapporterte resultater. Resultatene antyder at pasientene i begge behandlingsarmene fikk bedre livskvalitet gjennom studien, og at de som fikk avakopan fikk noe bedre livskvalitet enn de som fikk prednison.

Tabell 9: Resultater helserelatert livskvalitet i ADVOCATE (18).

End Point	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)	Difference (95% CI)
SF-36 physical component score§§			
Baseline			
Patients evaluated	165	160	
Mean	39.2±0.8	40.1±0.8	
Change from baseline to wk 26			
Patients evaluated	153	147	
Least-squares mean	4.45±0.73	1.34±0.74	3.10 (1.17 to 5.03)
Change from baseline to wk 52			
Patients evaluated	147	144	
Least-squares mean	4.98±0.74	2.63±0.75	2.35 (0.40 to 4.31)
Score on EQ-5D-5L visual-analogue scale¶¶			
Baseline			
Patients evaluated	166	162	
Mean	65.8±1.5	63.4±1.8	
Change from baseline to wk 26			
Patients evaluated	153	150	
Least-squares mean	9.1±1.4	5.5±1.4	3.6 (-0.1 to 7.2)
Change from baseline to wk 52			
Patients evaluated	149	146	
Least-squares mean	13.0±1.4	7.1±1.4	5.9 (2.3 to 9.6)

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen inngår effektdata, som ble hentet fra ADVOCATE ved uke 26 og uke 52. Vifor har også brukt ulike kilder fra litteraturen for å justere effekt over tid i modellen. Effektforskjeller mellom avacopan og prednisolon som inngår i modellen er knyttet til remisjon, tilbakefall, nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) og død. Figur 4 viser en forenklet illustrasjon av hvordan disse effektene er modellert og henger sammen som helsetilstander i modellen innsendt av Vifor.



Figur 4: Skjematisert illustrasjon av helsetilstandene som inngår i modellen. For helsetilstandene i den stiplede firkanten hører det til 7 tunell-helsetilstander.

Remisjon

Remisjonsratene fra ADVOCATE ved uke 26 er anvendt for å kalkulere remisjonsratene for avakopan og prednisolon i modellen. Etter induksjonsbehandling ved aktiv sykdom kan pasientene få remisjon (remisjon 1), ESRD eller død. Ved uke 26 forblir pasientene i remisjon 1 hvis ikke pasientene forflytter seg til tilbakefall, ESRD eller død. Når pasientene har beveget seg til tilbakefall 1, er sannsynlighetene for remisjon 2 den samme som for remisjon 1 avhengig av hva slags behandling det er antatt at pasientene blir re-indusert med. Tilsvarende er de samme remisjonsratene anvendt i remisjon 3.

Tilbakefall

Overgangssannsynlighetene for tilbakefall er estimert basert på differansen i remisjonsrater ved uke 26 og uke 52 i ADVOCATE. Etter uke 52 i modellen er overgangssannsynlighetene for de ulike tilbakefall like i begge behandlingsarmene, dvs. at avakopan får den samme overgangssannsynlighet som prednisolonarmen. Overgangssannsynlighetene for tilbakefall anvendt i Vifors grunnanalyse er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Sannsynligheter for tilbakefall (justert til 4-ukers sykluser) som inngår i modellen i Vifors grunnanalyse for avakopan- og prednisolonarmen.

	Avakopan	Prednisolon
4-ukers tilbakefallsrate mellom uke 26 og uke 52	0,0147	0,0376
4-ukers tilbakefallsrate mellom uke 52 og uke 104	0,0376	0,0376
4-ukers tilbakefallsrate fra uke 104 og ut modellens varighet	0,0075	0,0075

Nyresykdom i sluttstadiet (ESRD)

Nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) er modellert som overganger fra de andre helsetilstandene i modellen og er justert for effekt av behandlingen på eGFR fra ADVOCATE. Sannsynligheten for ESRD tar utgangspunkt i en publisasjon av Robson et al. (23), som viste at andelen som hadde ESRD hos pasienter nylig diagnostisert med ANCA-assosiert vaskulitt var på 6,4 % og 13,9 % etter henholdsvis 6 måneder og 7,1 år. Disse er justert til 4-ukers rater med eksponentiell funksjon og anvendt i syklus 1-6 med sannsynlighet på 0,0102 og i syklus 7 og ut modellens varighet med sannsynlighet på 0,0009. Videre er overgangssannsynlighetene justert etter eGFR data fra ADVOCATE og andre eksterne kilder slik at sannsynligheten for ESRD er lavere i avakopanarmen enn i prednisolonarmen, se tabellen under.

Tabell 11: Sannsynligheter og respektive antagelser for modellering av nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) i Vifors grunnanalyse.

Tidspunkt i modellen	Avakopan	Prednisolon	Antagelse
Første induksjon ("aktiv sykdom")			
Syklus 1-6	0,0055	0,0075	6 måneders og 7 års sannsynlighet for hhv. syklus 1-6 og 7+ for ESRD basert på Robson et al. justert etter HR på 0,90 per ml/min hentet fra Gercik et al. (24) basert på bedringen på 5,8 i avakopan- og 2,9 i prednisonarmen i eGFR ved uke 26 i ADVOCATE
Syklus 7 +	0,0055	0,0075	
Remisjon 1			
Syklus 1-6	0,0047	0,0066	6 måneders og 7 års sannsynlighet for hhv. syklus 1-6 og 7+ for ESRD basert på Robson et al. justert etter HR på 0,9 per ml/min hentet fra Gercik et al. basert på bedringen på 7,3 i avakopan- og 4,1 i prednisonarmen i eGFR ved uke 52 i ADVOCATE
Syklus 7 +	0,0006	0,0006	
Tilbakefall 1 - andre induksjon			
Syklus 1-6	0,0116	0,0158	Basert på antagelsene beskrevet for første induksjon samt en antagelse på at eGFR går ned med 10 ml/min og tilhørende HR på 0,9 ved tilbakefall etter en publisasjon av Karras et al (25).
Syklus 7 +	0,0158	0,0158	
Remisjon 2			
Syklus 1-6	0,0088	0,0123	Basert på antagelsene beskrevet for remisjon 1 samt en antagelse på at eGFR går ned med 10 ml/min og tilhørende HR på 0,9 ved tilbakefall etter en publisasjon av Karras et al.
Syklus 7 +	0,0011	0,0011	
Tilbakefall 2 - tredje induksjon			
Syklus 1-6	0,0244	0,0330	Basert på antagelsene beskrevet for andre induksjon, men med en risiko opphøyd i 2.
Syklus 7 +	0,0330	0,0330	
Remisjon 3			
Syklus 1-6	0,0163	0,0227	Basert på antagelsene beskrevet for remisjon 2, men med en risiko opphøyd i 2.
Syklus 7 +	0,0020	0,0020	

Dødelighet

For å modellere dødelighet, har Vifor tatt utgangspunkt i norske livstabeller og justert med hasard ratioer fra litteraturen, se tabellen under. Det er antatt lik mortalitet for helsetilstandene aktiv sykdom, remisjon og tilbakefall, men ESRD er antatt å gi en vesentlig økning i dødelighet. I tillegg er det antatt at pasientene som mottar avakopan får en redusert dødelighetsrisiko på grunn av færre infeksjoner sammenlignet med pasienter som mottar prednisolon det første året i modellen.

Tabell 12: Antagelser for justering av dødelighet i modellen i Vifors grunnanalyse.

Hendelse/ varighet	Relativ risikojustering		Kilde
	Avakopan	Prednisolon	
År 1	4,92*	6,31	Wallace et al. (26)
Påfølgende år	2,51	2,51	Wallace et al. (26)
Død av nyresykdom i sluttstadiet (ESRD)	17,8	17,8	SVENSKT NJURREGISTER ÅRSRAPPORT 2021

*Knyttet til en relativ risikojustering på 36,6% (= (1-1,8%/6,7%) *0,5) for unngåtte dødsfall grunnet infeksjoner. Denne antagelsen tar utgangspunkt i forskjellen i alvorlige bivirkninger knyttet til steroidbruk i ADVOCATE (1,8 % avakopan versus 6,7 % prednison) og en publisasjon av Little et al (27).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverkets vurdering av effektresultater:

ADVOCATE viste at avakopan + standardbehandling var bedre enn prednison + standardbehandling til å opprettholde remisjon ved til uke 52 sammenlignet med prednison. Effekten anses å være klinisk relevant. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til overførbareheten av effektstørrelsen for avakopan fra studien til norsk klinisk praksis, siden nedtrappingen av prednison i komparatorarmen var hurtigere i studien enn den er i klinisk praksis. Hurtigere nedtrapping gir større sannsynlighet for tilbakefall hos pasientene, så relativ effekt er trolig mindre i klinisk praksis enn det som ble vist i studien.

Definisjon av remisjon i ADVOCATE er $BVAS = 0$ og ingen bruk av prednison de fire siste ukene før målingen. Ifølge den nasjonale veilederen for ANCA-assosierte vaskulitter er det ingen felles konsensus internasjonalt for definisjon av remisjon, og det er derfor ulike måter å definere remisjon på.

Definisjonen som er brukt i ADVOCATE er ifølge veilederen en gyldig måte å definere remisjon på, men den anbefalte definisjonen for komplett remisjon er $BVAS = 0$ og prednisolon $\leq 7,5$ mg per dag (9).

Dersom den (norske) anbefalte definisjonen av remisjon hadde blitt anvendt i studien hadde trolig en større andel av pasientene oppfylt kriteriene for remisjon. Siden prednisolon var aktiv behandling i komparatorarmen, ville trolig flere pasienter oppnådd remisjon ved bruk av den norske anbefalte definisjonen for remisjon i komparatorarmen i forhold til avakopanarmen. Vi kan derfor ikke utelukke at forskjellen mellom behandlingsarmene ville ha vært mindre dersom remisjon var definert som $BVAS = 0$ og prednisolon $\leq 7,5$ mg i studien.

Standardbehandlingen pasientene mottok i ADVOCATE er ikke helt overførbart til klinisk praksis siden det er forventet at en større andel vil motta rituksimab enn syklofosamid, og siden rituksimab vil bli brukt som vedlikeholdsbehandling i klinisk praksis. Denne forskjellen mellom studien og klinisk praksis gjelder begge behandlingsarmene. Rituksimab ble ikke gitt som vedlikeholdsbehandling i ADVOCATE studien og remisjon ble dermed opprettholdt av avakopan som monoterapi. Subgruppeanalyser tyder på at mereffekten av avakopan sammenlignet med prednison er større i kombinasjon med rituksimab enn i kombinasjon med syklofosamid. Det at flere pasienter mottar rituksimab i norsk klinisk praksis kan alene bidra til at relativ effekt av avakopan blir bedre på gruppenivå i norsk klinisk praksis enn i studien. Standardbehandling med enten rituksimab eller syklofosamid ble bestemt av utprøver i ADVOCATE, og det at pasienter som ble behandlet med rituksimab opplevde bedre effekt enn pasientene som ble behandlet med syklofosamid kan skyldes at det gjerne er pasienter med dårligere allmenntilstand som behandles med syklofosamid.

Effektresultater for sekundære utfallsmål støtter at avakopan har en klinisk relevant effekt sammenlignet med prednison. Legemiddelverket mener det er positivt at ADVOCATE målte helsenytte via de generiske instrumentene SF-36 og EQ-5D-5L, og at studien viste at pasienter som mottok avakopan fikk en noe bedre helsenytte sammenlignet med pasientene som mottok prednison.

Selv om EMA har vurdert differansen på endring i eGFR på $3,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ hos nyresyke pasienter som fikk avakopan sammenlignet med de som fikk prednison som usikker med tanke på klinisk relevans, mener de medisinske fagekspertene, som Legemiddelverket har kontaktet, at denne endringen kan være klinisk relevant. En kliniker henviste til en post hoc analyse av en subgruppe med $eGFR \leq 20 \text{ ml/min}$ (alvorlig redusert nyrefunksjon) ved baseline fra ADVOCATE som bestod av 15 % av totalpopulasjonen (28). Basert på denne analysen mener den ene fageksperten at behandling med avakopan vil være særlig nyttig hos pasienter med alvorlig nyreaffeksjon. Fagekspertene påpeker at det er usikkert hva

langtidseffektene på nyrefunksjon kan være og at gevinstene først og fremst vil gjelde pasienter som var nyresyke ved baseline og ikke hele studiepopulasjonen fra ADVOCATE.

Den totale kumulative prednison dosen hos pasientene ble analysert post-hoc, og viste mer enn dobbelt så høy total steroiddose i komparatorarmen som i intervensjonsarmen. Legemiddelverket mener dette er et viktig utfall, ettersom en viktig gevinst av avakopan er at den er steroidsparende samtidig som den gir sykdomskontroll. Høydose prednisolonbruk over tid kan gi alvorlige bivirkninger som infeksjoner, som er en av hovedårsakene til død hos vaskulittpasienter (8). EMA beskriver i sin vurdering den reduserte kumulative prednison dosen i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarm som klinisk meningsfull. Dette er også bekreftet av våre medisinske fageksperter som mener at redusert bruk av høye doser med prednisolon og assosierte bivirkninger, trolig er hovedgevinsten ved behandling med avakopan.

Legemiddelverkets vurdering av modellert effekt

Innsendt modell består av en rekke helsetilstander med tilhørende tunellhelsetilstander som gjør den unødvendig komplisert og vanskelig å følge. Hovedgevinstene i modellen er redusert mortalitet og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) hos pasienter behandlet med avakopan sammenlignet med dagens behandling. Disse hendelsene foreligger det ikke dokumentasjon for i ADVOCATE, så Vifor har beregnet overgangssannsynlighetene for disse hendelsene basert på eksterne data fra litteraturen. De eksterne dataene er ikke hentet fra et systematisk litteratursøk, men et «pragmatisk litteratursøk», som Vifor har kalt det i sin innsendelse. Legemiddelverket har ikke vurdert de eksterne dataene inngående, men har heller vurdert hvorvidt effektresultatene som modellen produserer er klinisk plausible. Tabell 13 viser andelen pasienter som er i de ulike helsetilstandene remisjon, tilbakefall, ESRD og død over tid i modellen. Merk at remisjon og tilbakefall er inndelt i tre ulike helsetilstander med sju respektive tunellhelsetilstander, så tabellen er en forenklet presentasjon av modellert effekt. I ADVOCATE var 72,3 % og 70,1 % av pasientene i henholdsvis avakopan- og komparatorarmen i remisjon etter 26 uker. Etter 52 uker var det 65,7 % og 54,9 % av pasientene i henholdsvis avakopan- og komparatorarmen som hadde vedvarende remisjon. I modellen har 66 % av pasientene i avakopanarmen remisjon etter 16 uker, 57 % har «remisjon 1» og 20 % har «remisjon 2» etter 52 uker. Summert gir de to sistnevnte helsetilstandene en andel på 77 % i remisjon etter 52 uker i modellen, sammenlignet med 66 % i ADVOCATE. I modellen har 61 % av pasientene i komparatorarmen remisjon etter 16 uker, 46 % har «remisjon 1» og 25 % har «remisjon 2» etter 52 uker. Summert gir de to sistnevnte helsetilstandene en andel på 71 % i remisjon etter 52 uker i modellen, sammenlignet med 55 % i ADVOCATE. Selv om overgangssannsynlighetene er kalkulert etter tall fra ADVOCATE, samsvarer ikke remisjonsratene i modellen med studiedata. Dette skyldes trolig at pasientene har en høy risiko for ESRD eller død i modellen allerede fra modellstart.

Tabell 13: Andelen pasienter som er i de ulike helsetilstandene over tid i modellen i behandlingsarmene til og med år 10

	Remisjon		Tilbakefall		Nyresykdom i sluttstadiet		Død	
	Avakopan	Prednisolon	Avakopan	Prednisolon	Avakopan	Prednisolon	Avakopan	Prednisolon
Uke 26	66 %	61 %	30 %	33 %	3 %	4 %	1 %	2 %
Uke 52	77 %	71 %	14 %	18 %	6 %	8 %	3 %	3 %
År 2	64 %	59 %	22 %	22 %	10 %	14 %	4 %	5 %
År 5	46 %	41 %	17 %	17 %	23 %	27 %	14 %	16 %
År 10	28 %	24 %	9 %	8 %	23 %	24 %	41 %	44 %

Legemiddelverket viste tabellen over til medisinske fageksperter som synes at både predikert mortalitet og ESRD samt tilhørende behandlingsgevinst av avakopan virker å være overestimerte og lite plausible for

totalpopulasjonen med MPA og GPA. Pasientene det vil være mest aktuelt å behandle med avakopan vil trolig ha større sannsynlighet for mortalitet, men fagekspertene var usikre om tabellen over gjenspeiler den dødelighetsrisikoen. De trakk også frem at det er lite plausibelt at behandling med avakopan vil gi gevinster i form av redusert dødelighet sammenlignet med dagens behandling. Når det gjelder overgang til ESRD mente fagekspertene at dette trolig vil skje direkte ved aktiv sykdom og ikke gradvis over tid, som er tilfellet i modellen. Legemiddelverket vil også understreke at modelleringen av ESRD gjelder for totalpopulasjonen og ikke et lite utvalg som vil ha større risiko for å utvikle nyresykdom i sluttstadiet. I ADVOCATE var det to pasienter (1,2 %) i avakopan- og fire pasienter (2,4 %) i prednisonarmen som mottok dialyse i løpet av behandlingsperioden. Innsendt modell predikerer at 6 % og 8 % av pasientene i henholdsvis avakopan- og prednisolonarmen er i ESRD etter et år, noe som er en overestimert sammenlignet med ADVOCATE. I modellen går pasientene også fra remisjon over til ESRD, noe som ikke er plausibelt, da det er naturlig at forverring i nyresykdom hovedsakelig vil oppstå ved aktiv GPA/ MPA sykdom.

Innsendt dokumentasjon bærer preg av sammenblanding av begreper for utfallsmål (eksempelvis relativ risikojustering versus hasard ratioer) og antagelser som ikke er tilstrekkelig begrunnet og som ikke fremstår som plausible og troverdige. Fordi modellen er komplisert og produserer effektresultater som ikke er klinisk plausible eller dokumentert i ADVOCATE, har Legemiddelverket valgt å ikke vurdere alle de eksterne kildene brukt til å modellere hendelsesforløpet. Vi ønsker imidlertid å påpeke at det er en risiko for dobbelttelling av utfallene i innsendt helseøkonomisk modell når det brukes flere ulike kilder og antagelser for å modellere sykdomsforløpet. I tillegg er det fare for seleksjonsbias som følge av at de eksterne kildene ikke er innhentet ved et systematisk litteratursøk. Vifor har i innsendt dokumentasjon heller ikke vurdert om pasientpopulasjonene som ligger til grunn for de eksterne estimatene som er anvendt i modellen er overførbare til aktuell populasjon for metodevurderingen.

Innsendt modell har ikke eksplisitt inkludert den mulige steroidsparende gevinsten av avakopan i form av reduksjon av bivirkninger knyttet til høye doser og/eller langvarig bruk av steroider. Legemiddelverket vurderer at dette vil være hovedgevinsten av avakopan, noe som støttes av medisinske fagekspertene.

Legemiddelverkets totalvurdering

Basert på en helhetsvurdering av PICO godtar ikke Legemiddelverket innsendt modell. Hovedsakelig skyldes dette at en del av de grunnleggende antagelsene som gjøres for modellering av effekt i modellen er usikre og ikke dokumentert i ADVOCATE og heller ikke er klinisk plausible. I tillegg kan mereffekten av avakopan på sykdomsremisjon være noe dårligere i klinisk praksis enn det som ble vist i studien siden pasientene i studien fikk en hurtigere nedtrapping av prednison enn de vil få i klinisk praksis. Det er også uklart i hvilken grad resultatene for studiepopulasjonen er overførbare til de pasientene som er mest aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis. Til tross for at det er utfordrende å kvantifisere nytten av avakopan vurderer Legemiddelverket at behandlingen har en klinisk relevant effekt sammenlignet med prednisolon.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger fra ADVOCATE er presentert i tabellen under.

Tabell 14: Bivirkninger i ADVOCATE (29).

Event ^a	Avacopan	Prednisone
Any adverse event	98.8	98.2
Any serious adverse event ^b	42.2	45.1
Life-threatening adverse event	4.8	8.5
Death	1.2	2.4
Any serious event related to vasculitis worsening ^c	10.2	14.0
Any serious event not related to vasculitis worsening	37.3	39.0
Discontinuation of trial medication due to adverse event, %	15.7	17.7
Any infection	68.1	75.6
Any serious infection	13.3	15.2
Any serious opportunistic infection	3.6	6.7
Death due to infection	0.6	1.2
Serious adverse event of abnormality on liver-function testing	5.4	3.7
Any adverse event potentially related to glucocorticoids ^d	66.3	80.5
Any adverse event potentially related to glucocorticoids as assessed by the investigators	64.5	79.9
Any serious adverse event potentially related to prednisone as assessed by the investigators	6.6	14.6

Det var 15,7 % av pasientene i avakopanarmen som avsluttet studiebehandlingen grunnet bivirkninger, sammenlignet med 17,7 % i prednisonarmen.

Bivirkninger knyttet til bruk av glukokortikoider var høyere i prednisonarmen (80,5 %) sammenlignet med avakopanarmen (66,3%). Den mest vanlige alvorlige bivirkningen var forverring av vaskulitt-sykdommen og dette opplevde 10,2 % av pasientene i avakopanarmen sammenlignet med 14 % av pasientene i prednisonarmen.

Legemiddelverkets vurdering

Det er noe høyere andel bivirkninger rapportert i prednisonarmen sammenlignet med avakopanarmen. Noen flere pasienter behandlet med prednison stoppet studiebehandlingen grunnet bivirkninger sammenlignet med avakopan.

Legemiddelverket antar at en viktig gevinst av avakopan vil være at pasienter kan unngå høydose prednisolon over lengre tid, og dermed unngå den økte risikoen for komplikasjoner som infeksjoner og andre alvorlige bivirkninger som følger med den totale kumulative steroidbruken. Den foreløpige

studieperioden av avakopan er relativt kort (52 uker), slik at hverken langtidsbivirkninger av avakopan eller eventuelle fordeler med redusert steroidbruk blir fanget opp.

Legemiddelverket har ikke vurdert bivirkningene ytterligere da vi ikke har akseptert den innsendte helseøkonomiske modellen.

4 Økonomisk analyse

Vifor har levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner avakopan + standardbehandling (SoC) med prednisolon + SoC. Resultatene av Vifors grunnanalyse er presentert i tabellen under.

Legemiddelverket har oppdatert legemiddelpriser til gjeldende offentlige listepriiser (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidler i analysen.

Tabell 15: Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i Vifors grunnanalyse. Analysen er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidlene som inngår.

	Avakopan + SoC	Prednisolon + SoC	Differanse
Totale kostnader	2 949 181	2 512 751	436 431
Totale QALYs	6,404	6,094	0,310
Totale leveår	9,195	8,881	0,314
Merkostnad per vunnet QALY			1 407 448
Merkostnad per vunnet leveår			1 388 134
Absolutt prognosetap			12,9

Legemiddelverket har **ikke** gjort en vurdering av alle antagelsene i den helseøkonomiske modellen fordi modelleringen av effekter er usikre og ikke tilstrekkelig dokumenterte eller klinisk plausible (se kapittel 3.4.1). Punktene under oppsummerer de hovedinnvendingene Legemiddelverket har til innsendt analyse fra Vifor, og hvordan endringer til mer plausible estimater antas å kunne påvirke IKER:

- Mereffekt på sykdomsremisjon av avakopan sammenlignet med prednisolon er trolig mindre i klinisk praksis enn det som ble estimert i ADVOCATE (se kapittel 3.4.1). I studien ble prednisolon trappet ned og avsluttet raskere enn det som er anbefalt i klinisk praksis, og i tillegg var definisjonen av remisjon strengere i studien enn det som vanligvis praktiseres i Norge. Risikoen for tilbakefall øker hvis prednisolon trappes ned og avsluttes for raskt. Hvis mereffekten av avakopan på opprettholdt remisjon reduseres, vil **IKER øke**.
- I ADVOCATE ble det vist en noe større forbedring i eGFR etter behandling med avakopan sammenlignet med prednisolon hos nyresyke pasienter. Medisinske fageksperter mener dette er en klinisk relevant effekt av avakopan. I innsendt modell fra Vifor er det imidlertid beregnet en betydelig gevinst i unngåtte ESRD for avakopan sammenlignet med prednisolon hos alle pasientene, som det ikke finnes dokumentasjon for og som ikke synes plausibelt ifølge fagekspertene (se kapittel 3.4.1). Hvis denne mereffekten av avakopan reduseres, vil **IKER øke**.
- Innsendt modell beregner lavere dødelighet hos pasienter behandlet med avakopan enn hos pasienter behandlet med prednisolon. Dette er ikke vist i oppfølgingstiden i ADVOCATE-studien (52 + 8 uker), og medisinske fageksperter mener det er lite sannsynlig at avakopan gir en overlevelsesevinst hos en pasientgruppe tilsvarende totalpopulasjonen i ADVOCATE. Hvis det antas lik dødelighet mellom intervensjon og komparator, vil **IKER øke**.
- I ADVOCATE er det vist at avakopan kan gi sykdomskontroll uten bruk av høye doser med steroider. Denne steroidsparende effekten er den viktigste gevinsten med avakopan ifølge de medisinske fagekspertene. Høye doser og/eller langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger. Redusert nytte og økt ressursbruk knyttet til høydosebehandling med prednisolon er ikke eksplisitt tatt med i innsendt modell. Hvis steroidsparende effekt av avakopan blir inkludert i analysen i større grad, vil **IKER kunne reduseres**.

- Pasientpopulasjonen i ADVOCATE er kun delvis representativ for pasienter som er aktuelle å behandle i klinisk praksis. Fagekspertene mener at det er mest aktuelt å behandle pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Pasienter som ikke tolererer høydose prednisolon var ikke inkludert i ADVOCATE, så vi har ikke informasjon om effekt og kostnadseffektivitet av avakopan i denne pasientgruppen. Den ene medisinske fageksperten viser til at det i en subgruppeanalyse hos pasienter med baseline eGFR ≤ 20 ml/min i ADVOCATE, ble vist større forbedring i eGFR i avakopangruppen enn i prednisongruppen (28). Denne subgruppen utgjorde kun 50 (15 %) av de totalt 330 pasientene i ADVOCATE, og analysene ble gjort post-hoc. Resultatene må derfor tolkes med stor varsomhet. Økt mereffekt i denne subgruppen tilsier at **IKER kan reduseres**.

Det er viktig å understreke at punktene over diskuterer faktorer som vil påvirke IKER isolert sett, men vi vet ikke hvordan punktene samlet vil påvirke IKER. Sannsynligvis vil IKER være høyere enn estimert i Vifors grunnanalyse.

Vifor har gitt et pristilbud for avakopan til Sykehusinnkjøp HF. En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av avakopan til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

1. Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
2. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
3. Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger kun å beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten, samt helse- og omsorgssektoren, er trolig er av liten budsjettmessig betydning. Potensielle besparelser for spesialisthelsetjenesten samt helse- og omsorgssektoren er ikke tilstrekkelig dokumentert. Både intervensjon og komparator er tilleggsbehandling til syklofosamid eller rituksimab som administreres på sykehuset, så det er rimelig å anta omtrent lik ressursbruk mellom behandlingsarmene knyttet til administrering og monitorering av pasientene. Tavneos (avakopan) kan potensielt føre til noen kostnadsbesparelser knyttet til unngåtte langtidsvirkninger hos pasienter som i dag mottar (hyppig eller langvarig) behandling med høye doser prednisolon.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Relevant pasientpopulasjon for denne metoden er voksne pasienter med *alvorlig* og *aktiv* granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Innsendt dokumentasjon

Vifor sine antagelser for pasientantall er basert på innspill fra kliniske eksperter de har kontaktet, NOSVAR og NorVas registrene samt en publikasjon på insidens og prevalens av ANCA-assosierte vaskulitter i Nord-Norge (19). Vifor har kommet frem til følgende tall:

- Antall nydiagnostiserte pasienter med MPA/ GPA per år: 100
- Antall pasienter med tilbakefall per år: 110
- Totalt antall pasienter med MPA/ GPA som har behov for behandling årlig: 210
- Omtrent 30 % av pasientene er ikke egnet for behandling med avakopan fordi de har ikke alvorlig sykdom (12 %), veldig alvorlig sykdom (5 %), er barn (3 %), dør (5 %) eller er refraktære (5 %).
- På grunn av markedsopptak er det antatt at 25 pasienter er aktuelle for behandling år 1 etter innføring og at 100 pasienter er aktuelle for behandling 5 år etter innføring av metoden, mens resterende pasienter får behandling med steroider + rituksimab (70 %) og steroider + syklofosamid (30 %).

Legemiddelverkets vurdering

Det er utfordrende å anslå antall pasienter som er aktuelle for behandling med avakopan dersom metoden blir innført, fordi alvorlig sykdom ikke er definert tydelig i litteraturen og det mangler gode nasjonale registerdata. Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har kontaktet trakk fram at det ikke er god etterlevelse i registreringen av NOSVAR og NorVas. Legemiddelverket mener at Vifor sitt estimat på 100 pasienter per år virker som et rimelig estimat dersom det tas hensyn til godkjent indikasjonsordlyd. Vi velger også å legge til grunn 100 % markedsopptak fra første år siden Vifor ikke har begrunnet sin antagelse om lavt markedsopptak i starten. Fagekspertene mener at pasientantallet er betydelig lavere hvis man tar hensyn til de pasientene som har mest behov for avakopan, dvs. de pasientene som av ulike grunner ikke tolererer høydose prednisolon og/ eller har alvorlig affeksjon i nyrene. Da vil det trolig være snakk om rundt 10 til 25 pasienter årlig. Fagekspertene forventer ingen økning i antall pasienter med alvorlig MPA og GPA, så Legemiddelverket legger til grunn et stabilt pasientgrunnlag per år i beregningene.

Legemiddelverket velger også å forenkle beregningene ved å ikke ta hensyn til standardbehandling med rituksimab eller cyklofosamid siden disse antas å være like i begge behandlingsarmene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tavneos (avakopan), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene etter innføring, presenteres i Tabell 16. Dette gjelder for situasjonen der Tavneos (avakopan) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 17.

Tabell 16: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tavneos og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Tavneos tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavneos (avakopan)	100	100	100	100	100
Prednisolon	0	0	0	0	0

Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tavneos og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Tavneos IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavneos (avakopan)	0	0	0	0	0
Prednisolon	100	100	100	100	100

5.2 Estimert av legemiddelutgifter per pasient

Avakopan har anbefalt dose på 60 mg daglig. En pakning avakopan 10 mg à 180 kapsler koster 88 834 NOK (maksimal AUP med mva.), som gir utgifter på 2 961 NOK daglig og 1 077 855 NOK årlig per pasient. I ADVOCATE seponerte 9 % av pasientene behandling med avakopan. Ved å ta hensyn til seponeringsraten blir estimerte årlige utgifter per pasient på 980 848 NOK (maksimal AUP med mva.), se tabellen under. Det er ikke tatt hensyn til glemte doser og svinn i dette estimatet.

For prednisolon er det ulike doseringer i studien og klinisk praksis og det forventes at en del pasienter som også får behandling med avakopan vil ha behov for behandling med prednisolon. Som en forenkling ser vi bort fra eventuell tilleggsbehandling med prednisolon hos pasienter som får avakopan. Basert på

nedtrappingsplanen av høydosebehandling med prednisolon i den norske behandlingsveilederen (Tabell 3), vil årlig dosering for en pasient over 75 kg være totalt 4 815 mg. Dette er dekket av to pakninger med 100 tabletter à 20 mg og fire pakninger med 100 tabletter à 5 mg prednisolon, som gir en total årlig kostnad på ca. 859 NOK (maksimal AUP med mva.).

Tabell 18: Beregning av legemiddelutgifter (maksimal AUP med mva.) per pasient for ett års behandling med Tavneos (avakopan).

Antagelser	Avakopan
Pakningspris (NOK)	88 834
Styrke (mg)	10
Anbefalt daglig dosering (mg)	60
Daglig kostnad (NOK)	2 961
Seponeringsrate ADVOCATE (%)	9
Årlig kostnad (52 uker) (NOK)	980 848

5.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Legemiddelverkets estimerte budsjettvirkninger av legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten ved innføring av metoden, er presentert i tabellen under.

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning (maksimal AUP med mva.) på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tavneos (avakopan) ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavneos (avakopan) blir innført	98 084 801	98 084 801	98 084 801	98 084 801	98 084 801
Tavneos (avakopan) blir ikke innført	85 860	85 860	85 860	85 860	85 860
Budsjettvirkning	97 998 941	97 998 941	97 998 941	97 998 941	97 998 941

Basert på antagelsene beskrevet over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tavneos (avakopan) vil ha en total budsjettkonsekvens på om lag 98 millioner NOK (maksimal AUP med mva.) per år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettvirkningene vil bli vesentlige lavere dersom metoden blir innført til en subgruppe, anslagsvis 10 til 25 pasienter, som vil ha mest behov for og nytte av behandlingen.

6 Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekt og sikkerhet av avakopan til behandling av pasienter med alvorlig og aktiv GPA eller MPA er undersøkt i den randomiserte fase 3 studien ADVOCATE. Avakopan var bedre enn (superior) prednisolon til å opprettholde remisjon ved 52 ukers behandling. Legemiddelverket mener hovedgevinsten av avakopan er at metoden gir sykdomskontroll uten bruk av høydose steroider. Det er imidlertid utfordrende å tallfeste nytten av avakopan, beskrevet under.

For det første, er det en del utfordringer knyttet til at studien ikke er helt overførbart til norsk klinisk praksis. Nedtrappingen og seponeringen av prednisolon var raskere i ADVOCATE enn anbefalingene i norsk klinisk praksis, noe som er problematisk siden en hurtig nedtrapping og seponering av steroider gir økt risiko for tilbakefall. Det betyr at relativ effekt trolig vil være mindre i klinisk praksis enn det som ble vist i studien. I tillegg samsvarer ikke definisjonen av remisjon i studien (BVAS-skår = 0 og prednisolon = 0 mg) med den norske anbefalte definisjonen av remisjon (BVAS-skår= 0 og prednisolon \leq 7,5 mg). Vi kan ikke utelukke at forskjellen mellom behandlingsarmene ville ha vært mindre dersom remisjon var definert som BVAS = 0 og prednisolon \leq 7,5 mg i studien. For det andre, er en del av de grunnleggende antagelsene som gjøres for modellering av effekt i innsendt modell usikre og ikke dokumentert i ADVOCATE og er heller ikke klinisk plausible. De største utfordringene med modellen er at den predikerer gevinster i form av reduksjoner i nyresykdom og mortalitet hos pasienter behandlet med avakopan sammenlignet med prednisolon. Disse reduksjonene er ikke dokumentert i ADVOCATE.

I ADVOCATE er det vist at avakopan kan gi sykdomskontroll uten bruk av høydose steroider. Denne steroidsparende effekten er den viktigste gevinsten med avakopan ifølge de medisinske fagekspertene, som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Høye doser og/eller langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger. Fordi avakopan er svært kostbar behandling sammenlignet med prednisolon, mener medisinske fagekspertene at avakopan vil være mest relevant for og et særlig nyttig behandlingsalternativ hos pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Det er uklart i hvilken grad resultatene for studiepopulasjonen er overførbare til de pasientene som er mest aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Basert på maksimal AUP med mva. og anbefalt dosering av avakopan koster ett år med behandling rundt NOK 1 million. Sammenligningsgrunnlaget prednisolon har lav legemiddelkostnad, men avakopan kan potensielt føre til noen kostnadsbesparelser knyttet til oppfølging og behandling av bivirkninger ved høydosebehandling med prednisolon. Hos både pasienter som får behandling med avakopan og prednisolon vil det påløpe utgifter knyttet til standardbehandling med cyklofosamid eller rituksimab, men disse antas å være like i begge behandlingsarmene.

Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten knyttet til overførbareheten av relativ effekt og modellert effekt er av en slik størrelse at vi ikke har presentert et estimat på kostnadseffektivitet. Følgelig er modellen ikke vurdert inngående, og kostnadseffektiviteten av metoden er heller ikke kvantifisert. Selv om Legemiddelverket ikke har beregnet en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken, har vi likevel valgt å presentere resultatene fra Vifors grunnanalyse. Vifor har med dagens legemiddelpris for avakopan estimert en IKER som er høyere enn hva som skal til for at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

GPA og MPA er alvorlige sykdommer hvor pasientene er helt avhengig av riktig behandling for å opprettholde remisjon. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, er det ikke beregnet alvorlighetsgrad for aktuelle pasienter.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Mereffekten av avakopan sammenlignet med prednisolon er trolig noe dårligere i klinisk praksis enn vist i studien på grunn av forskjeller i nedtrapping av prednisolon og standardbehandling mellom studien og norsk klinisk praksis. Det er i tillegg uklart i hvilken grad resultatene for studiepopulasjonen er overførbare til de pasientene som er mest aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis, det vil si pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Pasienter som ikke tolererer høydose prednisolon var ikke inkludert i ADVOCATE, og subgruppen med alvorlig nyreaffeksjon utgjorde kun en liten del av studiepopulasjonen og er analysert post-hoc. Legemiddelverket vurderer derfor at pasientpopulasjonen i studien kun er delvis representativ for pasientpopulasjonen som er mest aktuell å behandle i klinisk praksis. Videre inneholder innsendt modell antagelser for modellering av effekt over tid som ikke er dokumentert i den kliniske studien eller er klinisk plausible.

Til tross for at det er utfordrende å kvantifisere nytten av avakopan vurderer Legemiddelverket at behandlingen har en klinisk relevant effekt sammenlignet med prednisolon. Studieperioden for ADVOCATE er begrenset til 52 uker, så langtidseffekter- og bivirkninger av avakopan er ikke dokumentert. Fordi det ikke finnes dokumentasjon på behandling av avakopan ut over dette, mener fageksperter at behandlingen bør avsluttes etter et år, som i studien.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har beregnet at de årlige budsjettvirkningene av å ta i bruk avakopan vil være på omtrent 98 millioner NOK (maks AUP med mva.) for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Budsjettvirkningene vil bli lavere dersom metoden innføres til en undergruppe som er ventet å ha mer behov for behandlingen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 08-05-2023

Anette Grøvan
enhetsleder

Solveig Bryn
Monica Hallem Akerholdt
Kirsti Hjelme

Referanser

1. European Medicines Agency. EU/3/14/1373: Orphan designation for the treatment of granulomatosis with polyangiitis 2014 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1373>].
2. European Medicines Agency. EU/3/14/1372: Orphan designation for the treatment of microscopic polyangiitis (avacopan) 2014 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1372>].
3. Up To Date: Ronald J Falk PAM, Talmadge E King, Jr.. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>].
4. Vaskulitt.no. Mikroskopisk polyangiitt 2022 [Available from: <https://vaskulitt.no/mikroskopisk-polyangiitt-mpa/>].
5. American College of Rheumatology. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) 2021 [Available from: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Granulomatosis-with-Polyangiitis-Wegners>].
6. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27.
7. Universitetssykehus O. Årsrapport for systemiske bindevevssykdommer og vaskulitter 2021 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/%C3%85rsrapport%20Nosvar%202021.pdf>].
8. Norsk vaskulittregister & Biobank (NorVas). Årsrapport 2021: Universitetet i Nord-Norge; 2022 [Available from: <https://unn.no/Documents/Kvalitetsregistre/Norsk%20Vaskulittregister%20og%20biobank/%C3%85rsrapporter/%C3%85rsrapport-NorVas-2021.pdf>].
9. Pederesen Tina BL, Bitter Helle, Kalstad Synøve, Nilsen Aksel, Gunnarsson Ragnar. ANCA assosierte vaskulitter 2020 [Available from: https://unn.no/Documents/Kvalitetsregistre/Norsk%20Vaskulittregister%20og%20biobank/Prosedyrer/revmatologi_ANCA%20assosierte%20vaskulitter.pdf].
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Tavneos 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_no.pdf].
11. Bernhard Hellmich BS-A, Jan H Schirmer, Alvise Berti ,Daniel Blockmans, Maria C Cid, Julia U Holle, Nicole Hollinger, Omer Karadag, Andreas Kronbichler, Mark A Little, Raashid A Luqmani, Alfred Mahr, Peter A Merkel, Aladdin J Mohammad, Sara Monti, Chetan B Mukhtyar, Jacek Musial, Fiona Price-Kuehne, Mårten Segelmark, Y K Onno Teng, Benjamin Terrier, Gunnar Tomasson, Augusto Vaglio, Dimitrios Vassilopoulos, Peter Verhoeven, David Jayne. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update 2023 [Available from: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>].
12. European Vasculitis Society. Disease scoring [Available from: <https://vasculitis.org/disease-scoring/>].

13. Up To Date: Peter A Merkel AAK, Ronald J Falk. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy>].
14. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Prednisolon [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06689.pdf].
15. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363388?term=NCT01363388&draw=2&rank=1>].
16. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02222155?term=NCT02222155&draw=2&rank=1>].
17. European Medicines Agency. Assessment report, EPAR - Tavneos 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf].
18. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):599-609.
19. Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2316-24.
20. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - MabThera [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf].
21. Jørgensen F. VKNrf. Prednisolon: Den Norske Legeforening; 2021 [
22. Up to Date: Daniel E Furst KGS. Determinants of glucocorticoid dosing 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing?source=machineLearning&search=corticosteroid%20equivalency&selectedTitle=1>].
23. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):177-84.
24. Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, Cakalagaoglu F, Saglam A, Aybi O, et al. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):675-6.
25. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662-8.
26. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):483-9.
27. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.
28. Frank B, Cortazar JLN, David R.W. Jayne, Peter A. Merkel, Annette Bruchfeld, Huibin Yue, Thomas J. Schall, Pirow Bekker and on behalf of the ADVOCATE Study Group. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan 2023 [Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(23\)00048-7/pdf](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(23)00048-7/pdf)].

29. Harigai M, Takada H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2022;32(3):475-83.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

SLV: Från rapport: Definisjonen av remisjon i studien (BVAS-skår= 0 og prednison = 0 mg) samsvarer ikke med den norske anbefalte definisjonen av remisjon (BVAS-skår= 0 og prednison ≤ 7,5 mg). Vi kan ikke utelukke at den observerte effektforskjellen mellom behandlingsarmene ville ha vært mindre dersom remisjon i studien var definert som i klinisk praksis. I tillegg var nedtrappingen av prednison raskere i ADVOCATE enn anbefalingene i norsk klinisk praksis. Dette er problematisk fordi en hurtig nedtrapping og seponering av steroider gir økt risiko for tilbakefall.

Vifor comment: GC dosing/tapering:

The duration of GC use in the comparator arm of ADVOCATE was probably shorter than the typical duration of GC use in Norwegian clinical practice but the implication of this on efficacy of GC treatment is uncertain, and a thorough indirect comparison (network meta-analysis) of the various GC treatment schedules would be extremely ambitious given the wide heterogeneity in GC treatment protocols and studies.

The optimal dosing of GC in AAV has not been established, and various reduced-dose regimens have been investigated. Walsh et al. (2020) for the PEXIVAS Investigators, for example, found that a reduced-dose regimen was noninferior to the standard-dose regimen in terms of time to relapse, and that patients receiving glucocorticoids beyond 6 months had significantly higher incidence of infections and marginally significantly higher frequency of new-onset diabetes mellitus. McGregor et al. (2012) found that length of glucocorticoid therapy had no impact on time to relapse, relapse-free survival, end stage kidney disease or death. An older meta-analysis by Walsh et al. (2010) concluded that studies with longer courses of GC are associated with fewer relapses.

At the time of the ADVOCATE trial design, there was no consensus in treatment guidelines regarding the use of a prednisone tapering regimen in patients with ANCA-associated vasculitis. (Geetha et al. 2018: “The GC regimen [...] is not evidence-based and varies across guidelines.”) However, the clinical trial program for avacopan was endorsed by both FDA and EMA. In the trial, the average total dose in the prednisone group was within the range used in previous clinical trials, including Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE; Stone et al. 2010), Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA Associated Vasculitis (RITUXVAS; Jones et al. 2010), and Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-Associated Vasculitis (PEXIVAS; Walsh et al. 2020). The “reduced” prednisone regimen in the last of these trials was noninferior in efficacy but safer than a “standard” regimen that included a higher dose.

Vifor comment: BVAS definition:

This endpoint was chosen to match the endpoints in previous studies e.g. RAVE. Clinically this is most valid since it is important to balance getting in remission (BVAS of 0) and minimising GCs. This approach also allowed to determine whether or not the absence of clinical symptoms is actually related to the effects of the drug under study and not simply as a result of GC therapy. Large cohort studies have shown that many patients require low doses of GC (≤ 7.5 mg) to control minor symptoms (eg. arthralgia, nasal crusting) after attaining remission.

RAVE: Complete remission was indicated by the BVAS/WG of 0 and successful prednisone taper by 6 months after randomization (primary endpoint).

We cannot speculate now what would have been the outcome, if the definition had been different, but it is also clear that 7.5 may not be the ideal threshold if we look at the target for GC dose in the current recommendations and also the fact that even the dose of 7.5 is associated with significant increase in CVD morbidity, infections and osteoporosis.

Vifor: Newly published EULAR/ERA-EDTA treatment guidelines for AAV-treatment –positioning avacopan as a new option in the AAV treatment.

