

Medicinrådets anbefaling  
vedr. vadadustat til  
behandling af symptomatisk  
anæmi i forbindelse med  
kronisk nyresygdom hos  
voksne, der er i kronisk  
vedligeholdelsesdialyse

Anb



### Dokumentoplysninger

Godkendt	26. februar 2025
Ikrafttrædelsesdato	26. februar 2025
Dokumentnummer	202937
Versionsnummer	1.0

### Sagsoplysninger

Lægemiddel	Vadadustat (Vafseo)
Indikation	Vadadustat er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom (CKD) hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsesdialyse.  (I dansk klinisk praksis beskrives det som "kronisk dialyse", hvilket også vil være benævnelsen i resten af rapporten)
Lægemiddelfirma	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
ATC-kode	B03XA08

### Sagsbehandling

Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	22. marts 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	24. juli 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	16. december 2024
Rådets anbefaling	26. februar 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	24 uger og 4 dage (124 arbejdsdage)  Der har været clock-stop i sagen fra den 20. december 2024 til den 31. januar 2025, fordi ansøger ønskede længere tid til prisforhandling.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende nyresygdomme



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** vadadustat til behandling af symptomatisk anæmi (blodmangel) i forbindelse med kronisk nyresygdom (CKD) hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsesdialyse.

Medicinerådet vurderer, at effekt og bivirkninger af vadadustat overordnet set er sammenlignelige med effekt og bivirkninger af behandling med *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA), som er nuværende dansk standardbehandling. Begge behandlinger kan forbedre patienternes hæmoglobinniveau.

Omkostningerne ved behandling med vadadustat er ikke betydeligt højere end ved behandling med ESA. Medicinerådet vurderer, at omkostningerne samlet set er rimelige i forhold til effekten.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet vadadustat til behandling af patienter med symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne, der er i kronisk dialyse.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet samt budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG.

## Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom karakteriseres ved gradvis nedsat funktion af nyrerne og inddeles i 5 stadier af alvorlighed. De mere alvorlige grader af kronisk nyresygdom giver patienterne symptomer som f.eks. træthed, madlede og hudkløe og fører ved forværring til nyresvigt med behov for dialyse/nyretransplantation og for tidlig død. Der kan være mange årsager til kronisk nyresygdom, men hos de fleste patienter er det en følgevirkning af diabetes eller forhøjet blodtryk. Patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3-5 kan opleve anæmi som komplikation til deres nyresygdom. Det skyldes bl.a., at nyrerne mister deres evne til at danne EPO og kan være kompliceret af jernmangel. Anæmien er en del af det samlede sygdomsbillede for disse patienter. Med den nuværende behandling for anæmi kan velbehandlede patienter ikke i det væsentlige mærke anæmien. Patienterne, der ikke er velbehandlede for anæmi, oplever træthed som følge af anæmien, som også øger belastningen på hjertet, og dermed øges risikoen for død på grund af hjertesvigt eller iskæmisk hjertesygdom.

## Vadadustat

Vadadustat (Vafseo) er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne, der er i kronisk dialyse. Vadadustat er en del af en ny klasse af lægemidler til behandling af nefrogen anæmi og har en anden virkningsmekanisme end den nuværende standardbehandling. Vadadustat er en *hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase (HIF-PH)*-inhibitor, som stimulerer kroppens egen produktion af EPO og øger tilgængeligheden af endogent jern. Vadadustat er en tablet, der skal tages dagligt. Dosering af vadadustat afhænger af patienternes hæmoglobin-niveau, og målet er i henhold til gældende internationale retningslinjer, at patienterne skal opnå et niveau på 6,2 til 7,5 mmol/L.

## Nuværende behandling i Danmark

Patienter med nefrogen anæmi behandles traditionelt med *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA), der virker på samme måde som naturligt forekommende EPO. Det nuværende valg af behandling er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor alle ESA-præparaterne er ligestillede. Når patienterne starter behandlingen, skal de generelt fortsætte resten af livet, eller indtil de evt. nyretransplanteres. Medicinrådet vurderer, at den mediane forventede levetid for patienter med kronisk nyresygdom, som er i dialyse, er ca. 5 år. Der er dog stor spredning i restlevetiden, og der vil derfor være enkelte patienter, som fortsætter behandlingen i mere end 10 år.



### Effekt og sikkerhed

Vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator er baseret på to *non-inferiority*-studier fra INNO<sub>2</sub>VATE-studieprogrammet. De to studier er begge fase III, randomiserede og open-label, hvor vadadustat sammenlignes med darbepoetin alfa. I CORRECTION-studiet indgik 369 patienter, som var nyopstartede i dialyse, og som enten blev opstartet på vadadustat eller konverteret fra darbepoetin alfa-behandling. I CONVERSION-studiet indgik 3.554 patienter, som var i stabil kronisk dialyse, og som enten blev skiftet til vadadustat eller forblev på deres nuværende darbepoetin alfa-behandling. Medicinrådet vurderer, at patienterne i studierne overordnet ligner patienterne i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at behandling med vadadustat har sammenlignelig effekt med behandling med darbepoetin alfa til patienter, der er i kronisk dialyse, med hensyn til gennemsnitlig ændring i hæmoglobin (Hb)-respons og behov for jerninfusion. Der er ikke indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet, så det er usikkert, hvordan behandlingen påvirker denne. Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel på hverken "tid til første *major adverse cardiac events (MACE)*" eller antallet af patienter, som oplever et MACE-event for de patienter, der blev behandlet med vadadustat, sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med darbepoetin alfa. Bivirkningsprofilerne er overordnet set ensartede for behandling med vadadustat og darbepoetin alfa.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner omkostninger ved brug af henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsedialyse.

Analysen tager udgangspunkt i INNO<sub>2</sub>VATE-studiet, hvor data for patienter, som er nyligt opstartet i dialyse, og patienter i stabil kronisk dialyse, sammenlægges.

Medicinrådet har på baggrund af en gennemgang af den indsendte analyse foretaget ændringer, så analysen i højere grad afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med en treårig tidshorisont viser, at de inkrementelle omkostninger mellem vadadustat og darbepoetin alfa er ca. [REDACTED] pr. patient. Udføres analysen med AIP, resulterer den i en omkostning på ca. [REDACTED] pr. patient.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Medicinrådet har

ændret antagelsen for dosis og anvender i stedet studiedata op til uge 116 i hovedanalysen. For de sidste tre observationer (uge 128, 140 og 156) anvendes en gennemsnitlig dosis, baseret på gennemsnitsdosis fra år to i studiet.

Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse er drevet af forskellen i lægemiddelomkostninger. Da estimering af dosis påvirker disse omkostninger, udføres følsomhedsanalyser for at undersøge forskellige scenarier vedrørende dosis.



**Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Vadadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

\*Lægemiddelomkostninger indeholder udelukkende omkostninger til den aktive behandling, vadadustat eller darbepoetin alfa. Jerninfusion indgår ikke i sammenligningsgrundlaget.

### **Budgetkonsekvenser**

Ansøger anslår, at ca. ■ patienter vil være kandidater til behandling med vadadustat i år fem. Det anslåede antal af potentielle kandidater til behandling med vadadustat vurderes af Medicinrådet at belyse den øvre grænse for, hvad der kan forventes i dansk klinisk praksis. Hvis vadadustat anbefales til behandling af anæmi hos dialyseafhængige patienter med kronisk nyresygdom i Danmark, estimerer Medicinrådet, at regionerne i det femte år efter anbefalingen maksimalt vil have en merudgift på ■ DKK under antagelsen om, at den nuværende standardbehandling er darbepoetin alfa.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom.....	10
1.3	Vadadustat.....	11
1.4	Nuværende behandling .....	11
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>12</b>
2.1	Litteratursøgning .....	12
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	INNO <sub>2</sub> VATE – CORRECTION (NCT02865850).....	14
2.2.2	INNO <sub>2</sub> VATE – CONVERSION (NCT02892149) .....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention .....	18
2.3.3	Komparator .....	19
2.3.4	Effektmål.....	19
2.4	Sammenligning af effekt .....	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	20
2.4.3	Gennemsnitlig ændring i Hb mellem baseline og den primære/sekundære evalueringsperiode .....	24
2.4.4	Gennemsnitlig ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 og modtagelse af mindst én administration af jern.....	25
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	26
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	26
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	28
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>28</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	29
3.2	Model.....	29
3.2.1	Pooled population.....	29
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	31
3.4	Omkostninger .....	31
3.4.1	Lægemedielomkostninger .....	32
3.4.2	Jerninfusion.....	33
3.4.3	Administrationsomkostninger .....	33
3.4.4	Monitoreringsomkostninger .....	34
3.4.5	Patientomkostninger .....	34
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	34
3.6	Resultater.....	35



3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	35
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	35
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser.....</b>	<b>36</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	36
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	37
<b>5.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>41</b>
8.1	Studiebeskrivelse .....	41
8.1.1	INNO2VATE – CORRECTION (NCT02865850) .....	41
8.1.2	INNO2VATE – CONVERSION (NCT02892149).....	43
8.2	Baselinekarakteristika .....	44
8.3	Uønskede hændelser i sikkerhedspopulationerne .....	46





### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 39.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPO:</b>	Erythropoietin
<b>ESA:</b>	<i>Erythropoiesis-stimulating agents</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MACE:</b>	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>QALY:</b>	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet vadadustat til behandling af patienter med symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne, der er i kronisk dialyse.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet samt budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG.

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. april 2023.

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

## 1.2 Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom karakteriseres ved gradvis nedsat funktion af nyrerne og inddeles i 5 stadier af alvorlighed. Der er ingen symptomer ved de lette grader af kronisk nyresygdom, men en øget risiko for sygdom i hjerte og kredsløb. De mere alvorlige grader af kronisk nyresygdom giver patienterne symptomer som f.eks. træthed, madlede samt hudkløe og fører ved forværring til nyresvigt med behov for dialyse/nyretransplantation og øget risiko for tidlig død. Der kan være mange årsager til kronisk nyresygdom, men hos de fleste patienter er det en følgevirkning af diabetes eller forhøjet blodtryk. Nyrefunktionen hos kroniske patienter bedømmes i dagligdagen med *estimeret glomerulær filtrationsrate* (eGFR), hvilket er den parameter, som bedst repræsenterer nyrernes forskellige funktioner, og den bruges derfor som overordnet mål for nyrefunktion. eGFR beregnes ud fra en måling af P-kreatinin i blodet, og har måleenheden mL/min./1,73 m<sup>2</sup> [1].

Nyrerne har mange funktioner, og en af dem er at producere erythropoietin (EPO). EPO er et naturligt forekommende hormon, som produceres, når iltindholdet i blodet er lavt, og det stimulerer dannelsen af røde blodlegemer i knoglemarven. Patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3-5 kan opleve anæmi som komplikation til deres nyresygdom. Det skyldes bl.a., at nyrerne mister deres evne til at danne EPO, og det kan være kompliceret yderligere af jernmangel. Når nyrefunktionen er nedsat til ca. 30 % af det normale, får patienterne ofte symptomgivende anæmi. Hvis nyrefunktionen falder til et lavere niveau (10 % af det normale), behandles patienterne med dialyse. Dialysen erstatter ikke alle nyrernes funktioner og forbedrer derfor ikke patienternes anæmi. Anæmien er en del af det samlede sygdomsbillede for disse patienter.



Ved anæmi, der ikke er velbehandlet, oplever patienterne træthed samt øget belastning på hjertet, der øger risikoen for død på grund af hjertesvigt eller iskæmisk hjertesygdom [1].

Medicinerådet antager, på baggrund af ansøgers vurdering, at der årligt er 2.124 patienter, der er kandidater til behandling med vadadustat, men forventer kun, at mellem 2 og 11 % af patienterne vil modtage behandlingen.

### 1.3 Vadadustat

Vadadustat (Vafseo) er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsesdialyse.

Vadadustat er en del af en ny klasse af lægemidler til behandling af nefrogen anæmi og har en anden virkningsmekanisme end den nuværende standardbehandling. Vadadustat er en *hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase* (HIF-PH) inhibitor, som stimulerer kroppens egen produktion af EPO og øger tilgængeligheden af jern i blodet.

Vadadustat er en tablet der findes i 150, 300 og 450 mg. Den anbefalede startdosis er 300 mg én gang dagligt. Dosisøgning må ikke foretages hyppigere end én gang hver 4. uge. Dosisreduktion må gerne foretages hyppigere. Dosisjustering skal finde sted i trin på 150 mg med en minimumsdosis på 150 mg til den maksimale anbefalede daglige dosis på 600 mg med henblik på at opnå eller vedligeholde Hb-niveauer på 6,2 til 7,5 mmol/L. Når behandlingen opstartes eller justeres, skal koncentrationen af Hb monitoreres hver anden uge, indtil den er stabil, og derefter mindst en gang om måneden. ALAT, ASAT og bilirubin skal evalueres før initiering af vadadustat, månedligt i tre måneder efter initiering og derefter som klinisk indiceret

Ved skift fra en *erythropoiesis-stimulating agent* (ESA) til vadadustat er den anbefalede startdosis også 300 mg én gang dagligt. De patienter, der skifter fra en høj dosis af ESA ved baseline, kan opleve et indledende fald i Hb-niveau, før de omkring uge 16 – 20 gradvist vender tilbage til Hb-niveauerne ved baseline. Under hensyntagen til den gradvise stigning i Hb med vadadustat kan der overvejes nødbehandling i form af blodtransfusion eller ESA-behandling i overgangsfasen [2].

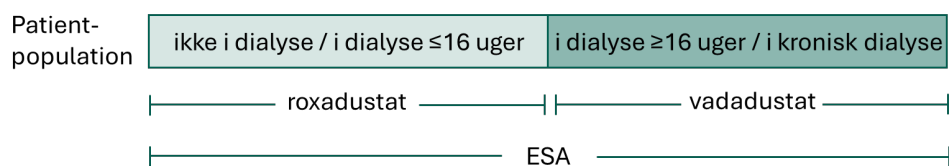
### 1.4 Nuværende behandling

Patienter med nefrogen anæmi behandles traditionelt med *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA), der virker på samme måde som naturligt forekommende EPO. Det nuværende valg af behandling er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor alle ESA-præparaterne er ligestillede [3]. Patienterne i Danmark behandles langt overvejende med darbepoetin alfa, hvilket gives som injektion. Patienterne starter på en dosis på 0,45 mikrogram/kg 1 gang om ugen. Dosis justeres hver 4. uge på baggrund af hæmoglobinmålinger og øges gradvist med 25 % ad gangen. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til mere end 8,7 mmol/l, seponeres behandlingen, indtil værdien er under 7,5 mmol/l. Når dosis er justeret, monitoreres patienternes



hæmoglobinkoncentration stadig, og dosis justeres ved behov, dog ikke oftere end hver 2. uge.

Medicinerådet anbefalede den 22. juni 2023 roxadustat som den første *hypoxia inducible factor, prolyl hydroxylase inhibitor* (HIF-PH-inhibitor). Roxadustat er anbefalet til behandling af symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyresygdom hos voksne patienter, der ved opstart af behandlingen med roxadustat ikke er i dialyse eller har været i dialyse i højst 16 uger. Behandlingen med roxadustat blev vurderet at være sammenlignelig med ESA-behandling.



**Figur 1-1. Illustration af, hvilke patientgrupper der er kandidater til behandling med hhv. roxadustat og vadadustat**

Når patienterne starter behandlingen, skal de generelt fortsætte resten af livet, eller indtil de evt. nyretransplanteres. Medicinerådet vurderer, at den mediane forventede levetid for patienter med kronisk nyresygdom, som er i dialyse, er ca. 5 år. Der er dog stor spredning i restlevetiden, og der vil derfor være enkelte patienter, som fortsætter behandlingen i mere end 10 år [4].

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning, ikke udført en systematisk søgning, da der er et head-2-head-studie, der sammenligner effekt og sikkerhed.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 2-1. Studieoversigt**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
INNO2VATE – CORRECTION [5–9] NCT02865850 Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Participants With Incident Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD)	Patienter med kronisk nyresygdom, som var nyopstartet i dialyse (start af kronisk peritoneal- eller hæmodialyse inden for 16 uger før screening). Patienterne var enten behandlingsnaive eller blev skiftet fra behandling med ESA	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Dosis frem til uge 116	Behov for jerninfusion
INNO2VATE – CONVERSION [5–9] NCT02892149 Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Participants With Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD)	Patienter med kronisk nyresygdom, som var i kronisk dialyse ved studiestart. Patienterne blev alle skiftet fra behandling med ESA	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Dosis frem til uge 116	Behov for jerninfusion



### 2.2.1 INNO2VATE – CORRECTION (NCT02865850)

INNO2VATE – CORRECTION er et fase III, randomiseret og ublindat studie, der undersøger effekt og sikkerhed af vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa til vedligeholdelsesbehandling af anæmi efter korrektion af Hb eller konvertering fra nuværende ESA hos patienter der er nyopstartet i dialyse (start af kronisk peritoneal- eller hæmodialyse inden for 16 uger før screening).

Studiet inkluderer 369 patienter randomiseret 1:1 til enten vadadustat eller darbepoetin alfa. Patienterne er inkluderet på cirka 140 centre i Nordamerika, Latinamerika, Europa og Asien-Stillehavsregionen.

Efter randomisering er der 4 perioder i løbet af studiet:

- Korrektions-/konverteringsperiode (uge 0 til 23): indledende periode på studiemedicin.
- Vedligeholdelsesperiode (uge 24 til 52): periode hvor effektiviteten vil blive vurderet (primær evalueringsperiode: uge 24 til 36; sekundær evalueringsperiode: uge 40 til 52).
- Langtidsbehandlingsperiode (uge 53 til EOT): fortsat studiemedicin for at vurdere langtidsikkerhed.
- Opfølgingsperiode (EOT + 4 uger): opfølgende besøg efter behandling for at vurdere sikkerhed (enten personligt eller via telefon).

Ca. 60 % af de patienter, der får vadadustat, og ca. 70 % af de patienter, der får darbepoetin alfa, er fortsat i behandling i uge 40-52.

Patienterne får målt deres Hb-værdi hver anden uge i korrektions-/konverteringsperiode for at bedømme, om der var behov for dosisjustering. Herefter bliver Hb-værdien målt hver 4. uge.

Målet er at øge eller opretholde Hb-niveauer på 6,21 mmol/L til 7,45 mmol/L gennem hele studiet.

#### Inklusionskriterier

- Alder  $\geq$  18 år
- Påbegyndt kronisk vedligeholdelsesdialyse (enten peritonealdialyse eller hæmodialyse) for terminalt nyresvigt 16 uger før screening
- Gennemsnitligt Hb-niveau mellem 4,96 mmol/L og 6,83 mmol/L (inklusive), bestemt som gennemsnittet af 2 Hb-værdier målt under screeningen
- Serumferritin  $\geq$  100 ng/mL og transferrinmætning (TSAT)  $\geq$  20 % ved screening
- Folat- og vitamin B12-målinger  $\geq$  nedre normalgrænse (LLN) ved screening.



### **Eksklusionskriterier**

De vigtigste eksklusionskriterier er beskrevet her. Den fulde liste ses i bilag 6.1.1

- Anæmi forårsaget af en anden årsag end kronisk nyresygdom (CKD) eller deltagere med aktiv blødning eller nyligt blodtab
- Deltagere med tilstande som seglcelleanæmi, lidelser i knoglemarven, blodkræft, myelomatose, blodmangel på grund af nedbrydning af røde blodlegemer, thalassæmi (genetisk blodsygdom) eller sygdom, der påvirker dannelsen af røde blodlegemer
- Blodtransfusion (RBC) inden for 8 uger før randomisering
- Forventes at genvinde tilstrækkelig nyrefunktion til ikke længere at have behov for dialyse.

### **Effektmål inkluderet i ansøgningen**

Primært effektmål:

- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ændring i Hb mellem baseline (gennemsnitlig Hb før behandling) og den primære evalueringssperiode (gennemsnitlig Hb fra uge 24 til 36).

Inkluderede sekundære effektmål:

- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ændring i Hb-værdi mellem baseline (gennemsnitlig Hb før behandling) og den sekundære evalueringssperiode (uge 40 til 52)
- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 hos deltagere, der havde modtaget IV og/eller oralt jern
- Forskel mellem grupperne på andel, som modtager mindst én administration af jern (IV eller oralt).

Primært sikkerhedseffektmål:

- Forskel mellem grupperne på tid til første vurderede MACE, defineret som dødsfald af alle årsager, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi.

Øvrige effektmål er beskrevet i Bilag 6.1.1.

### **2.2.2 INNO<sub>2</sub>VATE – CONVERSION (NCT02892149)**

INNO<sub>2</sub>VATE – CONVERSION er et fase III, randomiseret, ublindt studie, der undersøger effekt og sikkerhed af vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa til vedligeholdelsesbehandling af anæmi hos patienter med kronisk nyresygdom i kronisk dialyse.

Studiet inkluderer 3.554 patienter randomiseret 1:1 til enten vadadustat eller darbepoetin alfa. Patienterne er inkluderet på cirka 300 centre i Nordamerika, Latinamerika, Europa og Asien-Stillehavsregionen.





Efter randomisering er der 3 perioder i løbet af studiet:

- Konverterings- og vedligeholdelsesperiode (uge 0 til 52): konvertering til studiemedicin for at vedligeholde Hb (uge 0-23), primær effektivitetsvurdering (uge 24-36) og sekundær effektivitetsvurdering (uge 40-52).
- Langtidsbehandlingsperiode (uge 53 til EOT): fortsat studiemedicin for at vurdere langtids sikkerhed.
- Opfølgingsperiode (EOT + 4 uger): opfølgende besøg efter behandling for sikkerhed (enten personligt eller via telefon).

Ca. 70 % af de patienter, der fik vadadustat, og ca. 80 % af de patienter, der fik darbepoetin alfa, var i behandling i uge 40-52.

Patienterne fik målt deres Hb-værdi hver anden uge i første Korrektions-/konverteringsperioden for at bedømme om der var behov for dosisjustering. Herefter blev Hb-værdien målt hver 4. uge.

Målet er at øge eller opretholde Hb-niveauer på 6,21 mmol/L til 7,45 mmol/L gennem hele studiet.

#### **Inklusionskriterier**

- Alder  $\geq$  18 år
- Have været i behandling med kronisk dialyse (enten peritonealdialyse eller hæmodialyse) for terminalt nyresvigt i mindst 12 uger før screening.
- Være behandlet med ESA-terapi, med en dosis modtaget inden for 6 uger før eller under screening.
- Have et gennemsnitligt Hb-niveau under screening mellem 4,96 og 6,83 mmol/L i USA og mellem 5,59 og 7,45 mmol/L uden for USA, bestemt som gennemsnittet af to Hb-værdier målt under screening.
- Serumferritin  $\geq$  100 ng/mL og transferrinmætning (TSAT)  $\geq$  20 % under screening.
- Folat- og vitamin B12-målinger  $\geq$  nedre normalgrænse (LLN) ved screening.

#### **Eksklusionskriterier**

De vigtigste eksklusionskriterier er beskrevet her. Den fulde liste ses i Bilag 6.1.1.

- Anæmi forårsaget af en anden årsag end kronisk nyresygdom (CKD) eller deltagere med aktiv blødning eller nyligt blodtab
- Deltagere med tilstande som seglcelleanæmi, lidelser i knoglemarven, blodkræft, myelomatose, blodmangel på grund af nedbrydning af røde blodlegemer, thalassæmi (genetisk blodsygdom) eller sygdom, der påvirker dannelsen af røde blodlegemer
- Blodtransfusion (RBC) inden for 8 uger før randomisering
- Forventes at genvinde tilstrækkelig nyrefunktion til ikke længere at have behov for dialyse.



### Effektmål inkluderet i ansøgningen

Effektmålene er de samme, som er beskrevet ovenfor, herunder også de effektmål, der er beskrevet i protokollen, men ikke inkluderet i ansøgningen (se Bilag 6.1.1) [10].

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Table 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med kronisk nyresygdom som er:  1: Nyopstartet i dialyse  2: I kronisk dialyse	Patienterne svarer til dem man forventer at behandle i dansk klinisk praksis	En sammenlagt population bestående af hhv. nyopstartede dialysepatienter og patienter i kronisk dialyse
<b>Intervention</b>	Vadadustat	Svarer til, hvordan man forventer at anvende lægemidlet i dansk klinisk praksis.	Vadadustat
<b>Komparator</b>	Darbepoetin alfa	Svarer til dansk klinisk praksis.	Darbepoetin alfa
<b>Effektmål</b>	Gennemsnitlig ændring i Hb, gennemsnitlig ugentlig dosis af jern, modtagelse af mindst én administration af jern, tid til første vurderede MACE	Effektmålene er dækkende for evalueringen af effekten af behandlingen	Medicinrådet udarbejder en omkostnings-minimeringsanalyse og medtager derfor ikke effektmål i sammenligningen.

### 2.3.1 Population

Ansøger har indsendt data for to studier i INNO<sub>2</sub>VATE-programmet. I CORRECTION-studiet (NCT02865850) er patienterne nyopstartet dialyse (start af kronisk peritoneal- eller hæmodialyse inden for 16 uger før screening). I ansøgningen beskrives patienterne som "incidente", men i denne rapport beskrives de som i "nyopstartet i dialyse". I CONVERSION-studiet (NCT02892149) er patienterne i kronisk dialyse, hvilket i ansøgningen beskrives som "prevalente", men her vil de blive beskrevet som i "kronisk dialyse".



Et lille udsnit af baselinekarakteristika for patienterne ses i Tabel 2-3. En udvidet tabel findes i Tabel 2-1 i Bilag 6.2.

I den sundhedsøkonomiske model kombineres de to subpopulationer fra INNO<sub>2</sub>VATE-studierne til en samlet patient population, hvor vægtningen af hver gruppe er baseret på antallet af patienter i hver subpopulation.

**Tabel 2-3. Baselinekarakteristika**

	INNO <sub>2</sub> VATE			
	CORRECTION (Incident DD-CKD)		CONVERSION (Prevalent DD-CKD)	
	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Vadadustat	Darbepoetin alfa
Alder, år	56,5	55,6	57,9	58,4
Køn – mænd, n (%)	107 (59,1)	113 (60,1)	990 (55,7)	1,004 (56,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), gennemsnit (SD)	27,6 (6,1)	27,5 (6,0)	28,6 (7,2)	28,6 (7,2)
Varighed af dialyse (år), gennemsnit (SD)	0,14 (0,09)	0,15 (0,28)	4,0 (4,0)	3,9 (4,0)
	9,4 (1,1)	9,2 (1,1)	10,2 (0,9)	10,2 (0,8)
Historik med hjerte-kar-sygdom, n (%)	69 (38,1)	73 (38,8)	868 (48,8)	932 (52,4)
Historik med diabetes, n (%)	105 (58,0)	96 (51,1)	971 (54,6)	998 (56,2)

#### Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristika for patienterne i INNO<sub>2</sub>VATE-studierne overordnet set ligner patienterne i dansk klinisk praksis. Patienterne i studierne er dog ca. 10 år yngre end patienterne i dansk klinisk praksis, hvilket kan betyde, at de oplever færre komorbiditeter end de danske patienter. Der er dog mange flere med diabetes, hvilket i en ung population kan tyde på, at de er dårligt behandlede for deres diabetes. Det påvirker overførbareheden til patienter i dansk klinisk praksis, men ikke i væsentlig grad.

#### 2.3.2 Intervention

Doseringen af lægemidlet i de kliniske studier svarer til den,





██ Dosis svarer derudover til den måde, som behandling med vadadustat forventes at blive håndteret på i dansk klinisk praksis.

Ansøger antager selvadministration af lægemidlet, men Medicinrådet forventer ikke, at alle patienterne kan oplæres til selv at administrere behandlingen. Patienterne er generelt ældre og svækkede og har komorbiditet. Dette betyder, at de fleste får en lang række lægemidler dagligt, og at flere har behov for hjemmesygeplejerske til medicinadministration.

Patienternes startdosis i studierne var 300 mg dagligt, hvilket kun må øges hver 4. uge. Dosisjustering sker i trin på 150 mg til en maksimal anbefalet daglig dosis på 600 mg for at opnå/vedligeholde Hb-niveauer på 6,21-7,45 mmol/L.

Ansøger har ikke angivet dosis for patienterne i studiets forløb, men beskriver den gennemsnitlige daglige dosis i første år som ██████████ pr. dag. Og den gennemsnitlige dosis i år to som ██████████ pr. dag.

#### **Medicinrådets vurdering af intervention**

Der er usikkerhed om dosis da det ikke er beskrevet på patientniveau, men som et gennemsnit for populationerne i de to studier. Det er derfor ikke muligt at vurdere om dosis for de patienter der fortsætter i studiet, er overførbart til patienterne i dansk klinisk praksis. I studierne er der en stor del af patienterne, der ikke opnår target Hb, men det er uklart, hvorfor de ikke sættes op til den maksimale dosis.

#### **2.3.3 Komparator**

Patienter i Danmark behandles på nuværende tidspunkt med darbepoetin alfa, hvilket gives som injektion. Patienterne starter på en dosis på 0,45 mikrogram/kg 1 gang om ugen. Dosis justeres hver 4. uge på baggrund af en blodprøve og øges gradvist med 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til mere end 8,7 mmol/l, seponeres behandlingen, indtil værdien er under 7,5 mmol/l. Når dosis er justeret, monitoreres patienterne stadig, og dosis justeres ved behov, dog ikke oftere end hver 2. uge

Ansøger har ikke angivet dosis for patienterne i studiets forløb, men beskriver den gennemsnitlige daglige dosis i første år som ██████████, og den gennemsnitlige dosis i år to som ██████████.

#### **Medicinrådets vurdering af komparator**

ESA har været anvendt som standardbehandling i Danmark i over 25 år. Der findes en lægemiddelrekommandation fra Medicinrådet, der er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor lægemidlerne er indbyrdes sammenlignet. Darbepoetin alfa er 1. valg [11]. Medicinrådet vurderer derfor, at komparatoren ligner den, der bruges i dansk klinisk praksis.

#### **2.3.4 Effektmål**

Ansøger har indsendt data for:

Primært effektmål:



- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ændring i Hb mellem baseline og den primære evalueringsperiode (gennemsnitlig Hb fra uge 24 til 36).

Inkluderede sekundære effektmål:

- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ændring i Hb-værdi mellem baseline (gennemsnitlig Hb før behandling) og den sekundære evalueringsperiode (uge 40 til 52)
- Gennemsnitlig forskel mellem grupperne på ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 hos deltagere, der havde modtaget IV og/eller oralt jern
- Forskel mellem grupperne på andel, som modtager? mindst én administration af jern (IV eller oralt).

Primært sikkerhedseffektmål:

- Forskel mellem grupperne på tid til første vurderede MACE, defineret som dødsfald af alle årsager, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi.

#### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er dækkende for evalueringen af effekten af behandlingen.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Der er anvendt data fra de 2 studier under INNO<sub>2</sub>VATE-studieprogrammet.

CORRECTION (NCT02865850) inkluderer patienter der er nyopstartet i dialyse (start af kronisk peritoneal- eller hæmodialyse inden for 16 uger før screening). Effekt og sikkerhed af vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa er sammenlignet direkte.

CONVERSION (NCT02892149) inkluderer patienter i kronisk dialyse. Effekt og sikkerhed af vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa er sammenlignet direkte.

#### **Medicinerådets vurdering af analysemetode**

Medicinerådet vurderer, at analysemetoden er tilstrækkelig.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 2-4 ses effektestimaterne fra CORRECTION-studiet, hvor patienterne var nyopstartet i dialyse og i Tabel 2-5 ses effektestimaterne for CONVERSION-studiet, hvor patienterne var i kronisk dialyse.



**Tabel 2-4. Effektestimater fra INNO2VATE – CORRECTION (NCT02865850)**

Effekt mål	Vadadustat (N=181)	Darbepoetin alfa (N=188)	Resultat
Gennemsnitlig Hb-ændring fra baseline til uge 24-36	0,78 (0,65; 0,92) mmol/L	0,98 (0,85; 1,11) mmol/L	Forskel, LS-gennemsnit (95 % CI) -0,19 (-0,33; -0,06)
Justeret gennemsnitlig ændring, LS-gennemsnit (95 % CI) <sup>a</sup>			
Gennemsnitlig Hb-ændring fra baseline til uge 40 til 52	0,88 (0,73; 1,04) mmol/L	0,93 (0,76; 1,09) mmol/L	Forskel, LS-gennemsnit (95 % CI) -0,04 (-0,21; 0,12)
Justeret gennemsnitlig ændring, LS-gennemsnit (95 % CI) <sup>a</sup>			
Andelen af patienter med ≥ 1 administration af jerninfusion			
n	■	■	0,029 (-0,07; 0,13)
Uge 2 - 8	■	■	OR: 1,1 (95 % CI): (0,74; 1,72)
n	■	■	0,048 (-0,05; 0,15)
Uge 10 - 20	■	■	OR: 1,2 (95 % CI): (0,79; 1,95)
n	■	■	0,054 (-0,05; 0,16)
Uge 24 - 36	■	■	OR: 1,3 (95 % CI): (0,80; 2,03)
n	■	■	0,011 (-0,11; 0,13)
Uge 40 - 52	■	■	OR: 1,0 (95 % CI): (0,64; 1,72)
Gennemsnitlig ugentlig dosis (mg) af jern			
LS-gennemsnit (95 % CI)			
n	■	■	-65,05 (-284,03; 153,92)



Effekt mål	Vadadustat (N=181)	Darbepoetin alfa (N=188)	Resultat
Uge 2 - 8	■	■	P = 0,5604
n	■	■	-72,85 (-254,56; 108,86)
Uge 10 - 20	■	■	P = 0,4320
n	■	■	-21,55 (-160,88; 117,78)
Uge 24 - 36	■	■	P = 0,7617
n	■	■	16,09 (-58,07; 90,25)
Uge 40 - 52	■	■	P = 0,6706

a) Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline er rapporteret som observeret + imputering.

b) n (%) af respondenter blev beregnet som det gennemsnitlige n (%) af respondenter baseret på 100 imputationsdatasæt. 95 % CI blev beregnet som 2,5-percentilen og 97,5-percentilen af 100 værdier for procenten af respondenter.

c) Fra Mantel-Haenszel-metoden stratificeret efter de 3 randomiseringsstratificeringsfaktorer baseret på multipelt imputerede data. Hvis der i nogen stratum ikke var deltagere i nogen behandlingsgruppe, eller der ikke var respondenter i begge behandlingsgrupper, blev den ustratificerede Mantel-Haenszel-metode i stedet brugt til analysen.

d) Kun forsøgspersoner, der tager mindst én dosis, er inkluderet i analysen.

LSM: Mindste kvadraters gennemsnit, OR: odds ratio, SD: standardafvigelse, CI, konfidensinterval; Hb, hæmoglobin; LS, mindste kvadrater; SD, standardafvigelse.

**Table 2-5. Effektestimater fra INNO<sub>2</sub>VATE – CONVERSION (NCT02892149)**

Effekt mål	Vadadustat (N=1777)	Darbepoetin alfa (N=1777)	Resultat
Gennemsnitlig Hb-ændring fra baseline til uge 24-36	0,12 (0,07; 0,16) mmol/L	0,22 (0,18; 0,26) mmol/L	Forskel, LS-gennemsnit (95 % CI) -0,11 (-0,14; -0,06)
Justeret gennemsnitlig ændring, LS-gennemsnit (95 % CI) <sup>a</sup>			
Gennemsnitlig Hb-ændring fra baseline til uge 40 til 52	0,14 (0,10; 0,18) mmol/L	0,25 (0,21; 0,30) mmol/L	Forskel, LS-gennemsnit (95 % CI) -0,11 (-0,16; -0,07)
Justeret gennemsnitlig ændring, LS-gennemsnit (95 % CI) <sup>a</sup>			



Effekt mål	Vadadustat (N=1777)	Darbepoetin alfa (N=1777)	Resultat
Andelen af patienter med $\geq 1$ administration af jerninfusion			
n	■	■	-0,024 (-0,06; 0,01)
Uge 2 - 8	■	■	OR: 0,9 (95 % CI): (0,79; 1,03)
n	■	■	-0,003 (-0,04; 0,03)
Uge 10 - 20	■	■	OR: 1,0 (95 % CI): (0,86; 1,13)
n	■	■	0,003 (-0,03; 0,04)
Uge 24 - 36	■	■	OR: 1,0 (95 % CI): (0,88; 1,17)
n	■	■	-0,001 (-0,04; 0,04)
Uge 40 - 52	■	■	OR: 1,0 (95 % CI): (0,86; 1,16)
Gennemsnitlig ugentlig dosis (mg) af jern			
LS-gennemsnit (95 % CI)			
n	■	■	-10,64 (-31,56; 10,29)
Uge 2 - 8	■	■	P = 0,3193
n	■	■	-3,68 (-22,34; 14,99)
Uge 10 - 20	■	■	P = 0,6995
n	■	■	1,51 (-22,04; 25,05)
Uge 24 - 36	■	■	P = 0,9002
n	■	■	-6,21 (-36,39; 23,97)
Uge 40 - 52	■	■	P = 0,6867

a) Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline er rapporteret som observeret + imputering

b) n (%) af respondenter blev beregnet som det gennemsnitlige n (%) af respondenter baseret på 100 imputationsdatasæt. 95 % CI blev beregnet som 2,5-percentilen og 97,5-percentilen af 100 værdier for procenten af respondenter.





c) Fra Mantel-Haenszel-metoden stratificeret efter de 3 randomiseringsstratificeringsfaktorer baseret på multipelt imputerede data. Hvis der i nogen stratum ikke var deltagere i nogen behandlingsgruppe, eller der ikke var respondenter i begge behandlingsgrupper, blev den ustratificerede Mantel-Haenszel-metode i stedet brugt til analysen.

d) Kun forsøgspersoner, der tager mindst én dosis, er inkluderet i analysen.

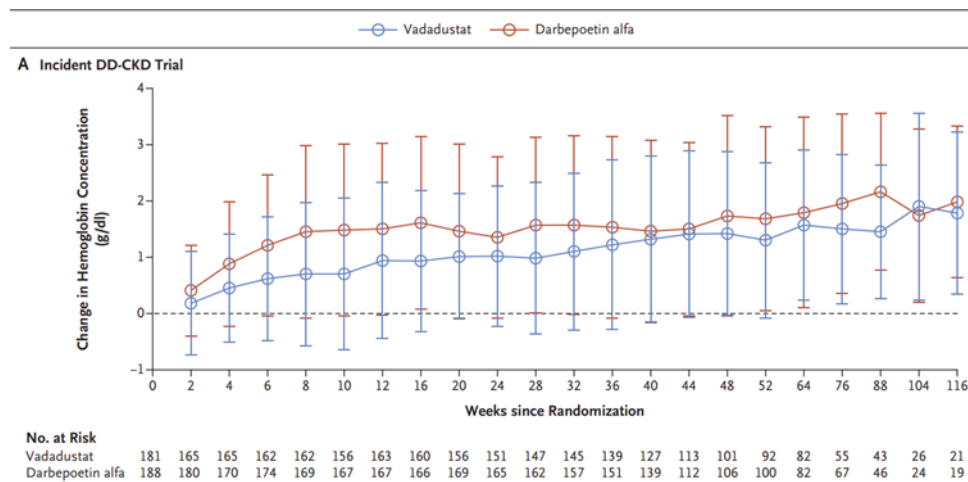
LSM: Mindste kvadraters gennemsnit, OR: odds ratio, SD: standardafvigelse, CI, konfidensinterval; Hb, hæmoglobin; LS, mindste kvadrater; SD, standardafvigelse.

### 2.4.3 Gennemsnitlig ændring i Hb mellem baseline og den primære/sekundære evalueringperiode

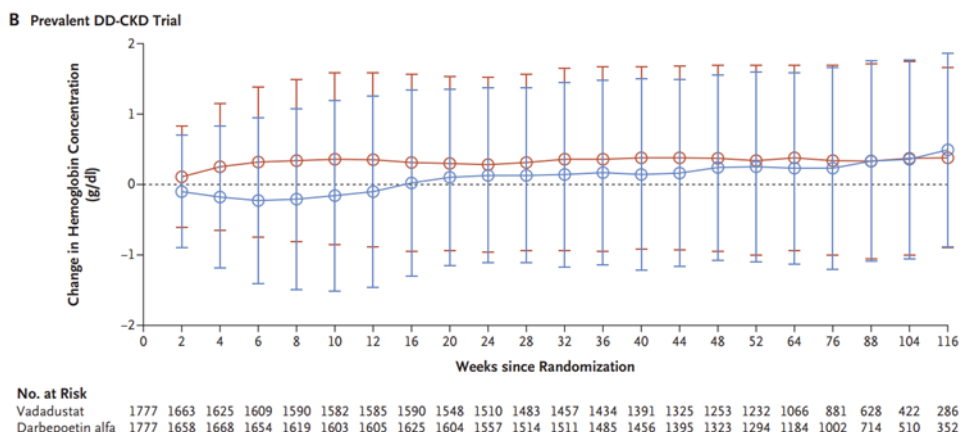
Både det primære og det sekundære effektmål måler ændring i Hb, og beskrives samlet. Begge er sygdomsrelevante effektmål.

I både CORRECTION- og CONVERSION-studierne blev det primære endepunkt opnået, og der blev dermed vist non-inferioritet af vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa.

Ændringerne i hæmoglobinkoncentration kan ses på Figur 2-1 og Figur 2-2, hvor Hb dog måles i g/dl (skalaerne på x-akserne ændrer sig løbende).



Figur 2-1. Gennemsnitlig ændring fra baseline i Hb (g/dL) for CORRECTION-studiet



**Figur 2-2. Gennemsnitlig ændring fra baseline i Hb (g/dL) for CONVERSION-studiet**

### **Medicinrådets vurdering af gennemsnitlig ændring i Hb mellem baseline og den primære/sekundære evalueringsperiode**

Medicinrådet vurderer, at behandlingen med vadadustat og darbepoetin alfa sammenlignelige med hensyn til at opnå Hb-værdier inden for det klinisk relevante målområde.

Det er ikke vist i studierne, at de patienter der ikke opnår effekt ved behandling med darbepoetin alfa opnår effekt, hvis de skifter til vadadustat.

### **2.4.4 Gennemsnitlig ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 og modtagelse af mindst én administration af jern**

Jernmangel er en almindelig komplikation ved kronisk nyresygdom og spiller en stor rolle i udviklingen af anæmi. Jerntilskud er anbefalet til alle patienter med anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom, og behandlingen gives ofte intravenøst. Forbruget af jerninfusion er derfor et surrogatmål for tilgængeligheden af jern og effektiviteten af behandlingen.

Gennemsnitlig ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 viser, om der er forskel i dosis for de patienter der blev behandlet med vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa. Andelen der modtager mindst én administration af jern belyser, om der er forskel på, hvor mange patienter i de to grupper, der har brug for jern.

Andelen af patienter med  $\geq 1$  administration af jerninfusion bliver målt i intervaller på enten 7, 11 eller 13 uger. Der er flere patienter behandlet med vadadustat som modtager jern, men forskellen ligger mellem 1,1 og 5,4 %-point (CORRECTION) og -2,4 og 0,3 %-point (CONVERSION) ifht. patienter behandlet med darbepoetin alfa (se tabel Tabel 2-4 og Tabel 2-5).

### **Medicinrådets vurdering af ugentlig dosis af jern administreret fra baseline til uge 52 og modtagelse af mindst én administration af jern**

Medicinrådet vurderer, at behandling med vadadustat og darbepoetin alfa har sammenlignelig effekt med hensyn til ugentligt forbrug af jern.



### 2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke indsendt data om helbredsrelateret livskvalitet.

#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet har ikke haft mulighed for at vurdere effekten af vadadustat på helbredsrelateret livskvalitet.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

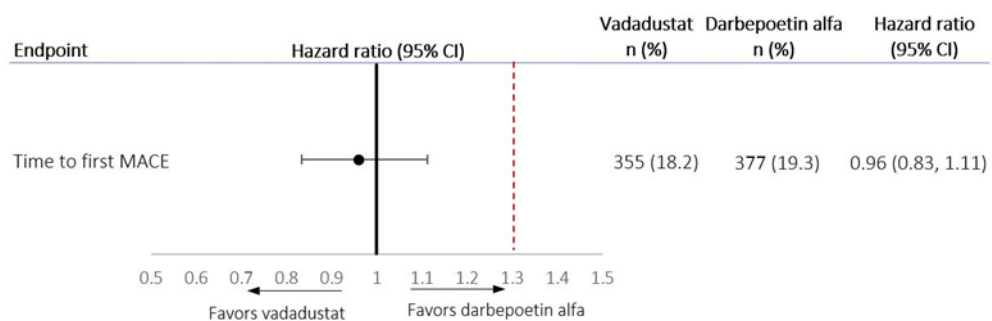
Sammenligningen af sikkerhed er lavet med udgangspunkt i sikkerhedspopulationen i studierne. Sikkerhedspopulationen er defineret som alle deltagere i den randomiserede population, der har modtaget mindst én dosis af studielægemidlet. Alle analyser af *major adverse cardiovascular events* (MACE) blev udført på den samlede sikkerhedspopulation fra begge INNO<sub>2</sub>VATE-studier. Størstedelen af analysen af sikkerhedsdata er deskriptiv og uden formel statistisk testning. Formelle statistiske metoder blev anvendt i analysen af MACE-data.

#### MACE

Der er risiko for kardiovaskulære bivirkninger, når man behandler patienter med lægemidler, der påvirker dannelsen af røde blodlegemer og det primære sikkerhedseffekt mål var derfor: Tid til første vurderede MACE, defineret som dødsfald af alle årsager, ikke-fatal blodprop i hjertet eller ikke-fatal blodprop i hjernen.

Andelen af patienter der gennemførte studierne, var ens uanset om patienterne blev behandlet med vadadustat (N=1.583; 81,3 %) eller darbepoetin alfa (N=1.582; 80,9 %).

HR (95 % CI) for tiden til første MACE for vadadustat sammenlignet med darbepoetin alfa var 0,96 (0,833; 1,113). Den øvre grænse for 95 % CI af HR var under den forudspecificerede non-inferiority margin på 1,30, hvilket etablerede non-inferiority af vadadustat til darbepoetin alfa (se Figur 2-3).



Figur 2-3. Tid til første MACE for den samlede sikkerhedspopulation

Der er ikke forskel på andelen af patienter, der oplevede et MACE-event (se Tabel 2-6).



**Tabel 2-6. Antallet og procentdelen af patienter der oplevede et MACE-event**

Type af MACE-event	Vadadustat n (%)	Darbepoetin alfa n (%)
Død af enhver årsag	253 (13,0 %)	253 (12,9 %)
Ikke-fatal blodprop i hjertet	76 (3,9 %)	87 (4,5 %)
Ikke-fatal blodprop i hjernen	26 (1,3 %)	37 (1,9 %)

Med hensyn til de generelle bivirkningsprofiler, er de sammenlignelige for patienter behandlet med vadadustat og patienter behandlet med darbepoetin alfa. Der er små forskelle og specielt gastrointestinale bivirkninger kan være betydende for patienterne. Der var flere patienter i vadadustat-armen som oplevede diarré (12,7 %) og kvalme (8,4 %) ift. darbepoetin alfa-armen (hh. 10,0 % og 7,5 %) (se Tabel 8-3) [2].

Der er forskel på, hvor mange patienter der stopper behandlingen. I CORRECTION-studiet var der 33,5 % og 26,3 % som stoppede behandlingen i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-armen. I CONVERSION-studiet var det 50,8 % og 37,0 % i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-armen. Årsager til at patienterne stoppede behandlingen kan ses i Tabel 2-7.

**Tabel 2-7. Primære årsager til behandlingsophør**

Primære årsager til behandlingsophør	CORRECTION		CONVERSION	
	Vadadustat (N=60)	Darbepoetin alfa (N=49)	Vadadustat (N=899)	Darbepoetin alfa (N=653)
Uacceptabel toksicitet	15 (8,3)	6 (3,2)	99 (5,6)	55 (3,1)
Beslutning truffet af investigator	11 (6,1)	2 (1,1)	94 (5,3)	42 (2,4)
Forsøgsperson blev gravid	1 (0,6)	0	1 (0,1)	2 (0,1)
Patienten modtog en nyretransplantation	7 (3,9)	11 (5,9)	113 (6,4)	94 (5,3)
Manglende effekt	1 (0,6)	0	63 (3,5)	5 (0,3)
Patienten ønskede ikke længere at modtage lægemidlet	20 (11,0)	10 (5,3)	213 (12,0)	103 (5,8)
Dødsfald	1 (0,6)	11 (5,9)	147 (8,3)	182 (10,2)
Andet	4 (2,2)	9 (4,8)	169 (9,5)	170 (9,6)

#### **Medicinerådets vurdering af sikkerhed**

Medicinerådet vurderer, at der ikke er forskel på hverken "tid til første MACE" eller antallet af patienter der oplever et MACE-event for de patienter der blev behandlet med



vadadustat sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med darbepoetin alfa. Medicinrådet bemærker dog, at vadadustat ikke fik indikation til patienter der endnu ikke er startet i dialyse, og at der netop var flest MACE-events i den patientpopulation, som fik vadadustat før de var startet i dialyse. Medicinrådet vurderer, at forskelle i andele af patienter der ophører behandlingen, gør det usikkert at vurdere, hvorvidt der er forskel i bivirkningsprofilen for patienter behandlet med vadadustat ift. darbepoetin alfa. Der er flere der stopper behandlingen i vadadustat-armene i de to studier. En af de primære årsager er uacceptabel toksicitet. En anden årsag er at de ikke længere ønsker at modtage lægemidlet. Medicinrådet har bedt ansøger om baselinedata for de patienter der stopper behandlingen, med henblik på at undersøge om det var en bestemt patientgruppe der ophører behandlingen, men ansøger har ikke haft mulighed for at fremsende data.

Medicinrådet bemærker, at der i EMAs EPAR er angivet, at vadadustat skal anvendes med forsigtighed til patienter der er i risiko for tromboser eller har nedsat leverfunktion.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

- Patienterne i studierne er yngre end den relevante population i dansk klinisk praksis, mange flere har diabetes og patienterne i dansk klinisk praksis har flere komorbiditeter.
- I CONVERSION-studiet var der flere af de patienter der blev behandlet med vadadustat der droppede ud af studiet. Det er ikke tydeligt hvorfor, og det er derfor ikke muligt at vurdere om det bidrager med usikkerhed ift. resultaterne i studiet.
- Der er ikke målt livskvalitet i studierne, så det er ikke muligt at vurdere, om der er forskel på de to behandlinger i denne henseende.

# 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, med udgangspunkt i en treårig tidshorisont, der sammenligner vadadustat med darbepoetin alfa. Analysen er baseret på data fra INNO<sub>2</sub>VATE-studierne, hvorfra data vedrørende de to patientpopulationer er sammenlagt i den sundhedsøkonomiske model.

INNO<sub>2</sub>VATE-studierne er gennemført som head-to-head non-inferioritetsstudier mellem vadadustat og darbepoetin alfa, under antagelsen af, at effekt og bivirkningsprofil for de to behandlinger er ensartet. Omkostningsminimeringsanalysen, indsendt af ansøger, estimerer derfor udelukkende de inkrementelle omkostninger mellem vadadustat og darbepoetin alfa.



### 3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har i analysen anvendt et begrænset samfundsperspektiv med inkludering af omkostninger relateret til lægemiddelindkøb, administrationsomkostninger, omkostninger til behandling med jerninfusion samt patientrelaterede omkostninger. Ansøger har vurderet, at en tidshorizont på tre år er i stand til at opfange variationen i dosis for både initieringsfasen og vedligeholdelsesfasen, hvorfor ansøger anser denne tidshorizont for at være passende. Omkostningerne, som falder efter første år, diskonteres med en diskonteringsrate på 3,5 %.

#### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

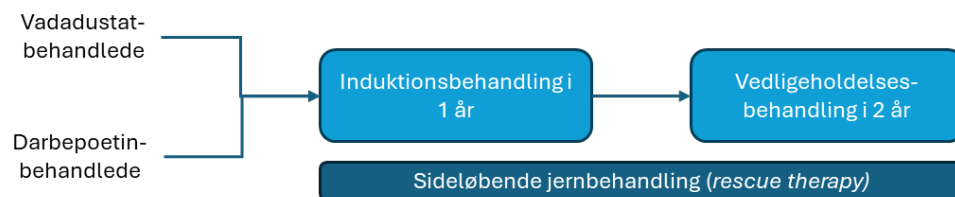
Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til analyseperspektivet, valg af tidshorizont og diskonteringsrate. Medicinerådet vurderer, at på trods af, at den forventede overlevelse for den valgte patientpopulation er estimeret til omkring fem år, er en tidshorizont på tre år i stand til at opfange de variationer i omkostninger, der måtte forekomme mellem vadadustat og darbepoetin alfa.

### 3.2 Model

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der anvendes en 13 ugers cykluslængde, samt en tidshorizont på tre år (156 uger svarende til 12 cyklusser).



Sideløbende med behandling med enten vadadustat eller darbepoetin alfa modtager patienterne behandling med jerninfusion efter behov. Modellen er illustreret i Figur 3-1.



Figur 3-1. Modelstrukturen i ansøgers omkostningsanalyse

#### 3.2.1 Pooled population

I de kliniske studier opdeles patientpopulationen i hhv. nyopstartede dialysepatienter og patienter der er i kronisk dialyse jf. afsnit 2.2.1. I omkostningsminimeringsanalysen anvendes en samlet (pooled) population, hvori de to subpopulationer sammenlægges og vægtes i forhold til antallet af patienter i hver population. Denne vægtning foretager ansøger med henblik på at estimere gennemsnitsdosis, medicinforbrug samt behov for



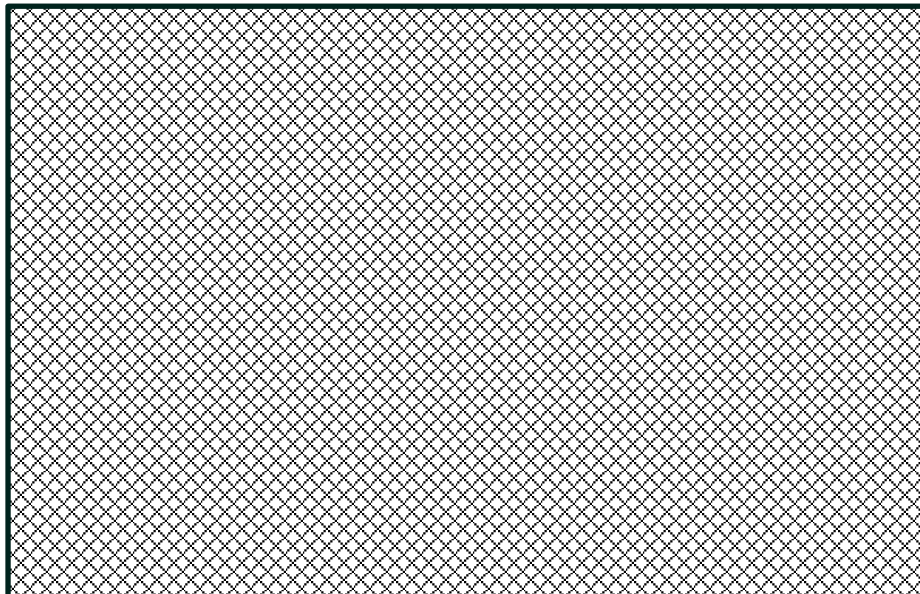
jerninfusion for den sammenlagte population, som benyttes i den sundhedsøkonomiske model.

#### Medicinrådets vurdering af modellen

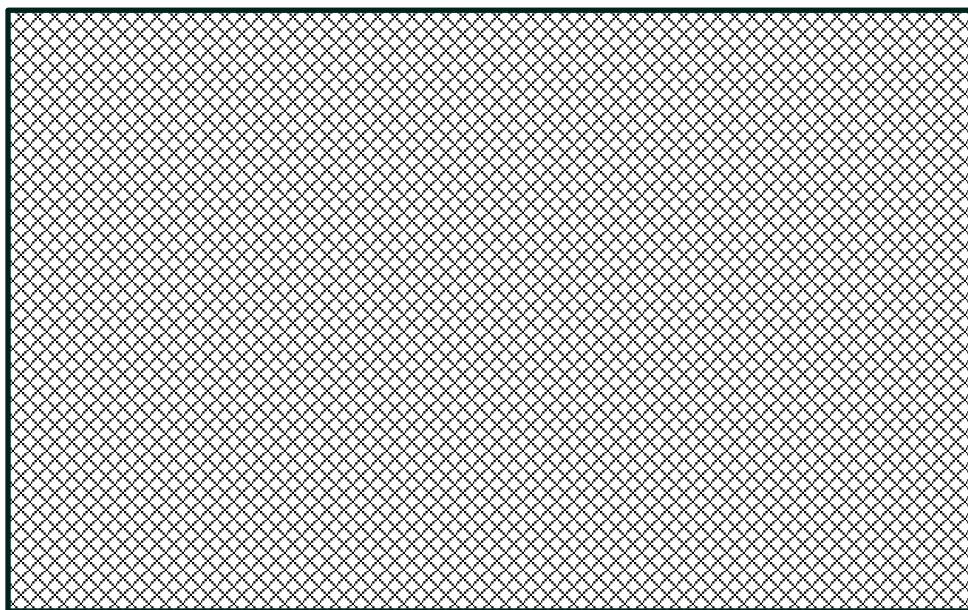
[REDACTED]. Efter anmodning har Medicinrådet modtaget data for dosis fra INNO<sub>2</sub>VATE-studierne frem til uge 116. På baggrund heraf har Medicinrådet justeret ansøgers antagelse for dosisestimering og anvender i stedet de tilgængelige studiedata op til uge 116 i hovedanalysen. For de sidste tre observationer (uge 128, 140 og 156) anvendes en gennemsnitlig dosis, baseret på gennemsnitsdosis fra år to i studiet. Ændringen i dosisestimeringen er illustreret i Figur 3-2.

[REDACTED], hvilket yderligere danner grundlag for Medicinrådets beslutning om, at benytte studiedata frem til uge 116.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimeringen af den samlede patientpopulation, hvor populationen med nyopstartede dialysepatienter sammenlægges med patienter, som er i kronisk dialyse og vægtes i forhold til antallet af patienter i de to populationer.



Figur 3-2. Lægemedieldosis anvendt i Medicinrådets analyse, vadadustat



Figur 3-3. Lægemiddeldosis anvendt i Medicinrådets analyse, darbepoetin alfa

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke relevant at medtage i en omkostningsminimeringsanalyse, hvor kliniske og livskvalitetsrelaterede gevinster antages at være ligeværdige imellem intervention og komparator.

### 3.4 Omkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til lægemiddelindkøb, administrationsomkostninger i forbindelse med behovet for hjemmesygeplejerske til administration af darbepoetin alfa, samt omkostninger til jerninfusion. Herudover inkluderer ansøger patientomkostninger i form af tidsforbrug og transport i forbindelse med behandling med jerninfusion på sygehuset, for de patienter, som modtager hæmodialyse hjemme eller benytter peritoneal dialyse.

Omkostninger relateret til lægemiddelspild medtages ikke i ansøgers hovedanalyse, men testes i scenarieanalyser, hvori lægemiddelspild udelukkende medtages for darbepoetin alfa. Beslutningen om udelukkende at medtage lægemiddelspild for darbepoetin alfa beror på ansøgers antagelse om, at der ikke opstår lægemiddelspild i forbindelse med den orale administration af vadadustat. For at teste betydningen af antagelsen har ansøger inkluderet følsomhedsanalyser, hvori der medtages lægemiddelspild for darbepoetin alfa svarende til 5 % og 10 %. Resultaterne af følsomhedsanalyserne viser ingen væsentlig påvirkning af analysens samlede resultat.

Derudover inkluderer ansøger ikke omkostninger forbundet med monitorering af vadadustat og darbepoetin alfa, idet ansøger antager, at omkostninger hertil vil være ens for de to behandlinger.





Det er særligt omkostninger forbundet med lægemiddelindkøb, der driver den inkrementelle forskel i omkostninger mellem vadadustat og darbepoetin alfa i analysen.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). I den sundhedsøkonomiske model inkluderer ansøger den gennemsnitlige AIP/enhed for begge lægemidler.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter de anvendte priser fra AIP til sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP), jf. Tabel 3-1. Medicinrådet vurderer, at estimeringen af dosis påvirker lægemiddelomkostningerne, som primært driver den inkrementelle forskel i den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor ændrer Medicinrådet estimeringen af dosis, som beskrevet i afsnit 3.2, og tester betydningen af udsving i dosis i en række deterministiske følsomhedsanalyser. Endelig vurderer Medicinrådet, at det i den konkrete sammenligning af vadadustat og darbepoetin alfa er en acceptabel antagelse, at lægemiddelspild ikke medtages, da det i ansøgers følsomhedsanalyser påvises, at inkluderingen af lægemiddelspild ikke udgør en betydelig risiko for udsving i analysens resultat. Ekskluderingen underbygges yderligere af sammenhængen mellem lægemidternes retningslinjer for dosisjustering og de tilgængelige pakningsstørrelser, samt produktresuméernes anvisninger om, hvor hyppigt patienter må dosisjusteres.

Tabel 3-1. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2025)

Lægemiddel	Pakning	SAIP [DKK]	Kilde
Vadadustat	150 mg 98 tabletter	[REDACTED]	Amgros
Darbepoetin alfa	10 mikrogram (4 x 0,5 ml)	[REDACTED]	Amgros
	20 mikrogram (4 x 0,5 ml)	[REDACTED]	
	30 mikrogram (4 x 0,3 ml)	[REDACTED]	
	40 mikrogram (4 x 0,4 ml)	[REDACTED]	
	50 mikrogram (4 x 0,5 ml)	[REDACTED]	
	80 mikrogram (4 x 0,4 ml)	[REDACTED]	
	100 mikrogram (4 x 0,5 ml)	[REDACTED]	
	130 mikrogram (4 x 0,65 ml)	[REDACTED]	
	150 mikrogram (4 x 0,3 ml)	[REDACTED]	
	300 mikrogram (1 x 0,6 ml)	[REDACTED]	
	500 mikrogram (1 x 1 ml)	[REDACTED]	



Lægemiddel	Pakning	SAIP [DKK]	Kilde
Cosmofer	50 mg/ml (5 x 2 ml)		Amgros

### 3.4.2 Jerninfusion

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger forbundet med behovet for behandling med jerninfusion.

#### Medicinrådets vurdering af jern-infusion

Medicinrådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis ikke vil være forskel på behovet for jerninfusion mellem patienter der behandles med vadadustat eller darbepoetin alfa. Derfor medtager Medicinrådet ikke omkostninger forbundet med jerninfusion i hovedanalysen.

### 3.4.3 Administrationsomkostninger

Ansøger har medtaget administrationsomkostninger forbundet med behovet for hjemmesygeplejerske med henblik på assistance til administrationen af darbepoetin alfa en gang ugentligt.

[REDACTED]

[REDACTED]

[12]. Ansøger antager derfor, at administrationsomkostningerne for de resterende patienter i vadadustat- og darbepoetin alfa-gruppen er ens, og på baggrund af denne antagelse er omkostningerne til disse patienter ikke inkluderet i analysen. Omkostningerne forbundet med behovet for hjemmesygeplejerske, er estimeret på baggrund af Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger version 1.8.

**Tabel 3-2. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Sygeplejerske	462 DKK/time	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8

#### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at administrationsomkostningerne forbundet med behovet for hjemmesygeplejerske til administration af darbepoetin alfa ikke bør indgå i hovedanalysen. Medicinrådet begrundet dette med, at det er meget få patienter som modtager hjemmedialyse, og at de i forvejen ofte har behov for besøg af en hjemmesygeplejerske til at dosere deres orale behandlinger, hvorfor yderligere besøg forbundet med administration af darbepoetin alfa ikke vil være gældende i dansk klinisk praksis. Derudover kan patienter, som får darbepoetin alfa, også i mange tilfælde selv administrere deres medicin, selvom det ikke gives oralt. Derfor vurderes det, at



omkostningerne forbundet med forbruget af hjemmesygeplejerske vil være ens for begge behandlinger og dermed udgår denne omkostning af Medicinrådets hovedanalyse.

#### **3.4.4 Monitoreringsomkostninger**

Ansøger redegør for, at Hb-niveauet hos patienter, som modtager vadadustat, bør monitoreres hver anden uge frem til fastlæggelse af korrekt dosis og herefter mindst en gang månedligt. Derudover beskriver ansøger, at Hb-niveauet hos patienter, der modtager darbepoetin alfa, skal monitoreres jævnligt. Disse potentielle omkostninger er ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse, idet ansøger antager, at monitoreringsomkostningerne forbundet med de to behandlinger vil være ens og derfor udlignes i analysen.

#### **Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

Medicinrådet vurderer, at patienter, der behandles med vadadustat eller darbepoetin alfa, får monitoreret deres Hb-niveau på sygehuset. For patienter i behandling med vadadustat forventes monitoreringen at finde sted hver anden uge i initieringsfasen, hvorefter patienterne overgår til månedlig monitorering i vedligeholdelsesfasen jf. vadadustats produktinformation [13]. Patienter, som modtager behandling med darbepoetin alfa, bør monitoreres gennemsnitligt hver sjette uge. På trods af forskellen i monitoreringsfrekvensen mellem de to behandlinger, antager Medicinrådet, at omkostningerne vil være inkluderet i DRG-taksten relateret til dialysebehandling, under antagelsen om, at monitoreringerne vil foregå samtidig med enten dialyse eller kontrolbesøg og derfor ikke resulterer i en betydelig meromkostning. Omkostninger forbundet med monitorering medtages derfor ikke i Medicinrådets hovedanalyse.

#### **3.4.5 Patientomkostninger**

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til transport og tidsforbrug i forbindelse med behandling med jerninfusion, der modtages på sygehuset.

#### **Medicinrådets vurdering af patientomkostninger**

Givet Medicinrådets vurdering i afsnit 3.4.2 af, at der ikke er forskel på behovet for behandling med jerninfusion i dansk klinisk praksis, medtages ansøgers inkludering af patientomkostninger forbundet med transport og tidsforbrug ikke i Medicinrådets hovedanalyse.

### **3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse**

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3-3.



**Tabel 3-3. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Læg emiddelomkostninger til jerninfusion	Inkluderet	Udgår	3.4.2
Administrationsomkostning er til hjemmesygeplejerske	Inkluderet	Udgår	3.4.3
Patientomkostninger	Inkluderet	Udgår	3.4.6
Dosering	■	Studie observationsdata frem til uge 116. Herefter gennemsnit på baggrund af år 2	3.2.1

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse påviser, at ibrugtagning af vadadustat fremfor darbepoetin alfa til behandling af anæmi hos dialyseafhængige patienter med kronisk nyresygdom i Danmark, vil medføre inkrementelle omkostninger svarende til ■ DKK. pr. patient over en treårig tidshorizont. Udføres analysen med AIP, bliver resultatet af analysen ■ DKK pr. patient. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 3-4.

**Tabel 3-4. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Vadadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Læg emiddelomkostninger	■	■	■
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets følsomhedsanalyse afdækker udsving i resultatet på baggrund af ændringer i lægemiddeldosis. Dosisudsving er blevet analyseret med udgangspunkt i en dosisvariation på  $\pm 20\%$  af den gennemsnitlige dosis for hvert målepunkt efter uge 8 i studiet. Følsomhedsanalysen er begrænset til studieperioden fra uge 8 til uge 116, mens doserne for uge 128 til 156 fortsat beregnes som gennemsnittet for år 2. Analysen inkluderer derudover et scenarie, hvor den maksimale dosis for vadadustat anvendes, svarende til 600 mg/dag.



**Tabel 3-5. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■
Forhøjet lægemiddeldosis for vadadustat	+20 % gennemsnitlig dosis	Undersøgelse af brug af højere dosis for vadadustat	■ ■
Reduceret lægemiddeldosis for vadadustat	-20 % gennemsnitlig dosis	Undersøgelse af brug af lavere dosis for vadadustat	■ ■
Forhøjet lægemiddeldosis for darbepoetin alfa	+20 % gennemsnitlig dosis	Undersøgelse af brug af højere dosis for darbepoetin alfa	■ ■
Reduceret lægemiddeldosis for darbepoetin alfa	-20 % gennemsnitlig dosis	Undersøgelse af brug af lavere dosis for darbepoetin alfa	■ ■
Vadadustat maksimal dosis	Dosis på vadadustat øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt efter år 1	Undersøgelse af brug af maksimal dosis for vadadustat	■ ■

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. ■ patienter i år 2029, som ved anbefaling af vadadustat vil være kandidater til behandlingen. Patientantallet er baseret på en antagelse om, at antallet af patienter i år 2022, svarende til 2.124 patienter, vil være konstant over de efterfølgende fem år. Denne antagelse beror på ansøgers vurdering om, at antallet af patienter i de foregående år har været konstant [14,15]. Dertil estimerer ansøger, at markedsandelen for vadadustat vil svare til ■

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinrådet anvender ansøgers estimerede markedsandel i budgetkonsekvensanalysen, men vurderer, at den estimerede markedsandel



præsenteret af ansøger anses for at belyse den øvre grænse for, hvad der kan forventes i dansk klinisk praksis, samt er forbundet med usikkerhed. Denne vurdering beror på, at Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis ikke skifter patienter, som er stabile på ESA-behandling, medmindre der opstår komplikationer som eksempelvis allergiske reaktioner. Derudover udskifter Medicinrådet AIP til SAIP i budgetkonsekvensanalysen.

**Tabel 4-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Vadadustat	■	■	■	■	■
Darbepoetin alfa	■	■	■	■	■
<b>Anbefales ikke</b>					
Vadadustat	■	■	■	■	■
Darbepoetin alfa	■	■	■	■	■

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at en anbefaling af vadadustat til behandling af symptomatisk anæmi hos dialyseafhængige patienter med kronisk nyresygdom vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år fem. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■ DKK i år 5.

**Tabel 4-2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■



## 5. Referencer

1. Dansk Nefrologisk Selskab. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. <https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/>.
2. EMA. Vafseo EPAR. 2023;31(February).
3. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk parenteral behandling af anaemi hos nyreinsufficente patienter.
4. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(2):243–8.
5. Koury MJ, Agarwal R, Chertow GM, Eckardt KU, Fishbane S, Ganz T, et al. Erythropoietic effects of vadadustat in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Am J Hematol*. 2022;97(9):1178–88.
6. Agarwal R, Anand S, Eckardt KU, Luo W, Parfrey PS, Sarnak MJ, et al. Overall Adverse Event Profile of Vadadustat versus Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Phase 3 Trials. *Am J Nephrol*. 2023;53(10):701–10.
7. Eckardt KU, Agarwal R, Farag YM, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, et al. Global Phase 3 programme of vadadustat for treatment of anaemia of chronic kidney disease: Rationale, study design and baseline characteristics of dialysis-dependent patients in the INNO2VATE trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(11):2039–48.
8. Sarnak MJ, Agarwal R, Boudville N, Chowdhury PCP, Eckardt KU, Gonzalez CR, et al. Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(10):2358–67.
9. Eckardt K-U, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(17):1601–12.
10. Akebia Therapeutics Inc. INNO2VATE protocol (NCT02892149). 2016;0017.
11. behandlingsvejl-inkl-lægemedelrek-for-behandling-af-anæmi-hos-nyreinsufficente-vers-1-3\_adlegacy.
12. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Underlag för beslut om subvention - Nyansökan - Evrenzo (roxadustat). 2022. 2022.
13. CHMP. Vafseo, INN-vadadustat.
14. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister, Annual report for 2021. 2022;
15. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister, Annual report for 2022. 2023;
16. Akebia Therapeutics Inc. INNO2VATE protocol (NCT02865850). 2019;0016.



## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

#### Formand

Niels Henrik Buus  
*Professor, overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab (repræsenterer også Region Midtjylland)

#### Medlemmer

Charlotte Strandhave  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Elvin Odgaard (næstforperson) - orlov  
*Overlæge*

Region Midtjylland

Michael Dyrehauge Schultz  
*Afdelingslæge*

Region Syddanmark

Cecilie Lyngsø  
*Overlæge*

Region Sjælland

Marianne Camilla Bertelsen  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz  
*Overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Louise Moreau Kaa  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Lise Lotte Jensen  
*Klinisk sygeplejespecialist*

Dansk Sygepleje Selskab

Marie Skøtt  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter





## 7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



# 8. Bilag

## 8.1 Studiebeskrivelse

### 8.1.1 INNO2VATE – CORRECTION (NCT02865850)

#### Eksklusionskriterier

Den fulde liste af eksklusionskriterier som beskrevet i studieprotokollen [16]

Deltagerne vil blive ekskluderet, hvis de opfylder nogen af følgende kriterier:

- Anæmi forårsaget af en anden årsag end kronisk nyresygdom (CKD) eller deltagere med aktiv blødning eller nyligt blodtab
- Deltagere med tilstande som seglcelleanæmi, lidelser i knoglemarven, blodkræft, myelomatose, blodmangel på grund af nedbrydning af røde blodlegemer, thalassæmi (genetisk blodsygdom) eller sygdom, der påvirker dannelsen af røde blodlegemer
- Blodtransfusion (RBC) inden for 8 uger før randomisering
- Forventes at genvinde tilstrækkelig nyrefunktion til ikke længere at have behov for dialyse
- Aspartataminotransferase (AST)/serum glutaminsyreoxaloeddiksyretransaminase (SGOT), alaninaminotransferase (ALT)/serum glutaminsyrepruviksyretransaminase (SGPT) eller total bilirubin  $>2,0 \times$  øvre normalgrænse (ULN) ved eller under screening. Deltagere med en historie af Gilberts syndrom ekskluderes ikke
- Ukontrolleret højt blodtryk (defineret som bekræftet prædialyse systolisk blodtryk [BP]  $>190$  mmHg eller diastolisk BP  $>110$  mmHg i hvile) ved eller under screening.
- Alvorligt hjertesvigt ved eller under screening (New York Heart Association Klasse IV)
- Har for nyligt (inden for 12 uger) haft problemer med hjerte eller blodkar, såsom ustabil angina (brystsmerter), hjerteanfald, blodprop, hjerteoperation eller slagtilfælde.
- Har haft kræft inden for de sidste 2 år, undtagen visse hudkræfttyper eller celleforandringer i livmoderhalsen, der ikke har spredt sig.
- Har haft dyb venetrombose (en blodprop i benet) eller lungeemboli (blodprop i lungen) inden for de sidste 12 uger.
- Har ophobet jern i kroppen (hæmosiderose eller hæmokromatose).
- Tidligere organtransplantation eller planlagt organtransplantation (deltagere på ventelisten til nyretransplantation eller med en historie om fejlslagen nyretransplantation ekskluderes ikke), eller tidligere hæmatopoietisk stamcelle- eller knoglemarvstransplantation (hornhindetransplantation og stamcelleterapi for knæarthritis ekskluderes ikke).



- Overfølsomhed over for vadadustat, darbepoetin alfa eller nogen af deres hjælpestoffer.
- Brug af en forsøgsmedicin eller deltagelse i et eksperimentelt studie inden for 30 dage eller 5 halveringstider af forsøgsmedicinen (alt efter hvad der er længst), før eller under screening.
- Tidligere deltagelse i denne undersøgelse eller tidligere deltagelse i en undersøgelse med en anden hypoxi-inducerbar faktor prolyl-hydroxylase hæmmer (HIF-PHI) end vadadustat.
- Kvinder, der er gravide eller ammer, eller kvinder, der kan blive gravide og ikke ønsker eller kan bruge prævention.
- Mænd, der ikke er steriliserede, og som ikke ønsker eller kan bruge prævention.
- Enhver anden årsag, som efter Investigatorens vurdering gør deltageren uegnet til at deltage i undersøgelsen.
- Deltagere, der opfylder kriterierne for ESA-resistens inden for 8 uger før eller under screening, defineret som følger:
  - epoetin >7700 enheder/dosis tre gange om ugen eller >23.000 enheder om ugen;
  - darbepoetin alfa >100 mcg/uge;
  - methoxy polyethylenglycol-epoetin beta >100 mcg hver anden uge eller >200 mcg hver måned

### **Effektmål**

Effektmål relateret til Hb:

- Ændring i gennemsnitligt Hb-niveau mellem baseline og den samlede primære og sekundære studieperiode (uge 24 til 52).
- At have gennemsnitligt Hb-niveau i det geografisk specifikke målinterval i henholdsvis den primære og sekundære studieperiode.
- At have mindst én Hb-værdi i det geografisk specifikke målinterval i henholdsvis den primære og sekundære effektivitetsperiode.
- At have Hb-værdier i det geografisk specifikke målinterval for mindst halvdelen af observationerne i henholdsvis den primære og sekundære effektivitetsperiode.
- Hb-stigning på >1,0 g/dL fra baseline til uge 52.
- Tid til at opnå Hb-stigning på >1,0 g/dL fra baseline Hb (afgrænset til uge 52).

Effektmål relateret til blodtransfusion:

- Modtagelse af nogen røde blodlegemer (RBC)-transfusion.
- Tid til første RBC-transfusion (for hele studiet).
- Samlet antal blodtransfusioner modtaget.



- Rate af blodtransfusioner, beregnet som antal episoder divideret med varigheden af risikofølge i personår.

Effektmål relateret til ESA-redningsbehandling:

- Modtagelse af nogen ESA-medicin (i darbepoetin alfa-gruppen omfatter dette kun ESA-behandlinger andre end darbepoetin alfa samt forøgelse af darbepoetin alfa, som efterforsker specifikt, angav som redningsbehandling).
- Tid til første ESA-medicin (for hele studiet).
- Samlet antal og maksimal varighed af ESA-episoder.

Effektmål relateret til jern:

- Ændringer i jernrelaterede parametre fra baseline til den primære studieperiode (uge 24 til 36) og den sekundære studieperiode (uge 40 til 52).

Øvrige effektmål:

- Dosisjusteringer fra baseline til uge 52.
- Ændringer i serumglukose og lipidparametre mellem baseline og den primære (uge 24 til 36) og sekundære (uge 40 til 52) studieperiode.

Vigtige sekundære sikkerheds-effektmål:

- Tid til første MACE plus indlæggelse for hjertesvigt eller tromboembolisk hændelse, eksklusive vaskulær adgangstrombose.
- Tid til første CV MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi).
- Tid til kardiovaskulær død.
- Tid til dødsfald af alle årsager.

### **8.1.2 INNO2VATE – CONVERSION (NCT02892149)**

#### **Eksklusionskriterier**

Den fulde liste af eksklusionskriterier som beskrevet i studieprotokollen, svarer, med få sproglige variationer, til den der er beskrevet ovenfor for INNO2VATE – CORRECTION (NCT02865850) [10].

#### **Effektmål**

Se bilag 6.1.1



## 8.2 Baselinekarakteristika

Tabel 8-1. Baselinekarakteristika [2]

INNO <sub>2</sub> VATE						
	Pooled		CORRECTION NCT02865850		CONVERSION NCT02892149	
Kategori	Vadadustat N=1958	Darbepoetin alfa N=1965	Vadadustat N=181	Darbepoetin alfa N=188	Vadadustat N=1777	Darbepoetin alfa N=1777
<b>Stratificeringsfaktorer for randomisering, n (%)</b>						
Inkluderet i USA	1187 (60,6)	1188 (60,5)	97 (53,6)	102 (54,3)	1090 (61,3)	1086 (61,1)
Inkluderet i Europa	280 (14,3)	297 (15,1)	26 (14,4)	16 (8,5)	254 (14,3)	281 (15,8)
Inkluderet i resten af verden (ROW)	491 (24,1)	480 (24,4)	58 (32,0)	70 (37,2)	433 (24,4)	410 (23,1)
NYHA HF-klasse 0 (ingen hjertesvigt) eller klasse I	1707 (87,2)	1709 (87,0)	162 (89,5)	162 (86,2)	1545 (86,9)	1547 (87,1)
NYHA HF-klasse II eller klasse III	251 (12,8)	256 (13,0)	19 (10,5)	26 (13,8)	232 (13,1)	230 (12,9)
Baseline Hb-kategori <sup>a</sup> – lav	714 (36,5)	718 (36,5)	94 (51,9)	99 (52,7)	620 (34,9)	619 (34,8)
Baseline Hb-kategori <sup>a</sup> – høj	1244 (63,5)	1247 (63,5)	87 (48,1)	89 (47,3)	1157 (65,1)	1158 (65,2)
Historik med hjertekar-sygdom <sup>b</sup>	NA	NA	69 (38,1)	73 (38,8)	868 (48,8)	932 (52,4)
Ingen historik med hjertekar-sygdom <sup>b</sup>	NA	NA	112 (61,9)	115 (61,2)	909 (51,2)	845 (47,6)



År siden påbegyndt kronisk dialyse <sup>c</sup> , n	NA	NA	179	186	1775	1777
Gennemsnit (SD), år	NA	NA	0,138 (0,0883)	0,151 (0,2848)	4,004 (4,0224)	3,941 (4,0144)
Har diabetes mellitus	1076 (55,0)	1094 (55,7)	105 (58,0)	96 (51,1)	971 (54,6)	998 (56,2)
Ingen diabetes mellitus	882 (45,0)	871 (44,3)	76 (42,0)	92 (48,9)	806 (45,4)	779 (43,8)
Baseline ferritin, n	1957	1965	181	188	1776	1777
Gennemsnit (SD) ng/mL	811,91 (555,397)	810,72 (534,80)	469,72 (316,923)	527,76 (401,100)	846,78 (562,653)	840,65 (538,493)
Median, ng/L	709,00	708,5	417,00	421,75	760,75	748,00
Q1; Q3	386,50; 1110,00	397,5; 1103,5	249,00; 587,00	259,75; 660,25	406,50; 1154,00	423,00; 1144,50
Baseline TSAT, n	1955	1965	181	188	1774	1777
Gennemsnit (SD), %	37,44 (13,272)	37,30 (13,154)	31,32 (9,446)	34,21 (12,679)	38,06 (13,449)	37,63 (13,165)
Median, %	34,50	34,50	28,50	31,00	35,00	34,50
Q1; Q3	28,00; 43,50	28,00; 43,00	24,50; 36,50	26,00; 38,00	29,00; 44,50	28,50; 43,50

Hb: hæmoglobin, HF: hjertesvigt, NA: ikke tilgængelig, NYHA: New York Heart Association, Q: kvartil (1. kvartil – Den nedre kvartil, som markerer de nederste 25 % af dataene, 3. kvartil – Den øvre kvartil, som markerer de øverste 25 % af dataene.), SD: Standardafvigelse, TSAT: Transferrinmætning.

a) Den lave hæmoglobinstrata, som målt af det centrale laboratorie, blev defineret som <9,5 g/dL for CI-0016 og <10,0 g/dL for CI-0017.

b) Kardiovaskulær sygdom inkluderede koronararteriesygdom, myokardieinfarkt, apopleksi og hjerteinsufficiens.

c) Håndtering af delvise datoer for påbegyndelse af dialyse: Hvis dag var ukendt, blev den sat til den 15. i måneden. Hvis måned og dag var ukendt, blev startdatoen sat til 1. juli. Hvis år manglede, blev data markeret som manglende.



### 8.3 Uønskede hændelser i sikkerhedspopulationerne

Tabel 8-2. Uønskede hændelser i sikkerheds populationerne<sup>a</sup>

	CORRECTION (NCT02865850)		CONVERSION (NCT02892149)	
	Vadadustat (N=179)	Darbepoetin alfa (N=186)	Vadadustat (N=1768)	Darbepoetin alfa (N=1769)
Enhver uønsket hændelse	150 (83,8)	159 (85,5)	1562 (88,3)	1580 (89,3)
Enhver lægemiddelrelateret uønsket hændelse	7 (3,9)	5 (2,7)	169 (9,6)	68 (3,8)
Enhver alvorlig uønsket hændelse	89 (49,7)	105 (56,5)	973 (55,0)	1032 (58,3)
Enhver alvorlig uønsket hændelse, der resulterede i død <sup>b</sup>	15 (8,4)	18 (9,7)	266 (15,0)	276 (15,6)
Enhver alvorlig lægemiddelrelateret uønsket hændelse	1 (0,6)	4 (2,2)	29 (1,6)	27 (1,5)
Enhver uønsket hændelse, der resulterede i behandlingsophør	5 (2,8)	2 (1,1)	91 (5,1)	20 (1,1)
Enhver lægemiddelrelateret uønsket hændelse, der resulterede i behandlingsophør	2 (1,1)	0	42 (2,4)	5 (0,3)
<b>Almindelige uønskede hændelser<sup>c</sup>:</b>				
Hypertension	29 (16,2)	24 (12,9)	187 (10,6)	244 (13,8)
Diarré	18 (10,1)	18 (9,7)	230 (13,0)	178 (10,1)
Lungebetændelse	13 (7,3)	15 (8,1)	195 (11,0)	172 (9,7)
Hyperkaliæmi	8 (4,5)	10 (5,4)	160 (9,0)	191 (10,8)
Væskeophobning	13 (7,3)	6 (3,2)	156 (8,8)	173 (9,8)
Fald	11 (6,1)	9 (4,8)	150 (8,5)	159 (9,0)
Hovedpine	8 (4,5)	11 (5,9)	160 (9,0)	135 (7,6)
Hypotension	7 (3,9)	16 (8,6)	146 (8,3)	141 (8,0)
Kvalme	14 (7,8)	13 (7,0)	149 (8,4)	134 (7,6)
Opkastning	13 (7,3)	10 (5,4)	120 (6,8)	124 (7,0)



Urinvejsinfektion	11 (6,1)	16 (8,6)	110 (6,2)	117 (6,6)
Dialyserelateret komplikation	8 (4,5)	11 (5,9)	99 (5,6)	122 (6,9)
Hoste	11 (6,1)	5 (2,7)	99 (5,6)	121 (6,8)
Arteriovenøs fistelstedskomplikation	8 (4,5)	9 (4,8)	94 (5,3)	120 (6,8)
Åndenød	13 (7,3)	10 (5,4)	92 (5,2)	119 (6,7)
Øvre luftvejsinfektion	5 (2,8)	9 (4,8)	99 (5,6)	112 (6,3)
Smerter i ekstremiteter	8 (4,5)	6 (3,2)	91 (5,1)	117 (6,6)
Sepsis	6 (3,4)	9 (4,8)	89 (5,0)	101 (5,7)
Arteriovenøs fisteltrombose	6 (3,4)	10 (5,4)	106 (6,0)	78 (4,4)
Forkølelse	10 (5,6)	8 (4,3)	92 (5,2)	84 (4,7)
Rygsmertes	7 (3,9)	4 (2,2)	76 (4,3)	99 (5,6)
Hypoglykæmi	5 (2,8)	9 (4,8)	92 (5,2)	78 (4,4)
Atrieflimren	5 (2,8)	6 (3,2)	69 (3,9)	95 (5,4)
Bronkitis	5 (2,8)	7 (3,8)	67 (3,8)	95 (5,4)
Postural hypotension	11 (6,1)	12 (6,5)	69 (3,9)	74 (4,2)

a) Antallet af bivirkninger og alvorlige bivirkninger, der forekom efter påbegyndelsen af behandlingen i hver undersøgelse. Sikkerhedspopulationerne inkluderer alle patienter, der modtog mindst én dosis af forsøgsbehandlingen.

b) I incident DD-CKD-undersøgelsen var der 15 dødsfald (8,4 % af patienterne) i vadadustat-gruppen og 20 dødsfald (10,8 %) i darbepoetin alfa-gruppen. I prevalent DD-CKD-undersøgelsen var der 276 dødsfald (15,6 %) og 290 dødsfald (16,4 %) i henholdsvis vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

c) Almindelige bivirkninger er defineret som hændelser, der forekom hos mindst 5 % af patienterne i en af behandlingsgrupperne i hver undersøgelse.





**Tabel 8-3. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser rapporteret hos  $\geq 5\%$  af forsøgspersoner i (samlet population)**

	Vadadustat (N=1947)	Darbepoetin alfa (N=1769)
Enhver lægemiddelrelateret uønsket hændelse	1712 (87,9)	1739 (89,0)
Infektioner	974 (50,0)	1039 (53,1)
Lungebetændelse	208 (10,7)	187 (9,6)
Urinvejsinfektion	121 (6,2)	133 (6,8)
Øvre luftvejsinfektion	104 (5,3)	121 (6,2)
Sepsis	95 (4,9)	110 (5,6)
Forkølelse	102 (5,2)	92 (4,7)
Bronkitis	72 (3,7)	102 (5,2)
Gastrointestinale lidelser	786 (40,4)	724 (37,0)
Diarré	248 (12,7)	196 (10,0)
Kvalme	163 (8,4)	147 (7,5)
Opkastning	133 (6,8)	134 (6,9)
Skade, forgiftning og proceduremæssige komplikationer	733 (37,6)	741 (37,9)
Fald	161 (8,3)	168 (8,6)
Dialyserelaterede komplikationer	105 (5,4)	132 (6,8)
Arteriovenøs fistelstedskomplikaion	102 (5,2)	129 (6,6)
Arteriovenøs Fistel trombose	112 (5,8)	88 (4,5)
Karsygdomme	631 (32,4)	676 (34,6)
Forhøjet blodtryk	216 (11,1)	266 (13,6)
Lavt blodtryk	153 (7,9)	157 (8,0)
Stofskifte- og ernæringslidelser	590 (30,3)	640 (32,7)
Forhøjet kalium i blodet	168 (8,6)	201 (10,3)



	Vadadustat (N=1947)	Darbepoetin alfa (N=1769)
Væskeophobning	169 (8,7)	179 (9,2)
Lavt blodsukker	97 (5,0)	87 (4,5)
Lidelser i åndedrætsorganer, brystkasse og mediastinum	486 (25,0)	568 (29,1)
Hoste	110 (5,6)	126 (6,4)
Vejrtrækningsbesvær	105 (5,4)	129 (6,6)
Hjertesygdomme	463 (23,8)	537 (27,5)
Atrieflimren	74 (3,8)	101 (5,2)

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)