

Medicinrådets anbefaling  
vedr. avacopan som  
tillægsbehandling til  
ANCA-associeret  
vaskulitis

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 23. august 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 23. august 2023

**Dokumentnummer** 172485

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Avacopan (Tavneos)

**Indikation** Behandling af voksne med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (GPA) eller mikroskopisk polyangiit (MPA)

**Lægemiddelfirma** Vifor Pharma Nordiska AB

**ATC-kode** CCX168

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 18. maj 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 13. marts 2023

**Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information** 13. marts 2023

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 15. marts 2023, 22. marts 2023 og 8. maj 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 16. juni 2023

**Rådets anbefaling** 23. august 2023

**Sagsbehandlingstid** 15 uger og 1 dag (106 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** avacopan i tillæg til rituximab eller cyclophosphamid til patienter med aktiv antineutrofil cytoplasmaantistof (ANCA)-associeret vaskulitis (systemisk blodkarsbetændelse, AAV) med granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis.

Tillæg af avacopan er ikke mere effektivt til at bringe sygdommen i ro end nuværende standardbehandling.

Medicinrådet vurderer, at tillæg af avacopan kan nedbringe patienternes behov for kortikosteroid. Der er dog i dansk klinisk praksis god erfaring med at aftrappe steroidforbruget, når sygdommen er i ro. Derfor er det usikkert, hvor meget gavn patienter vil have af at tillægge avacopan. Samtidig er avacopan væsentligt dyrere end den nuværende behandling. På den baggrund anbefaler Medicinrådet ikke avacopan som standardbehandling til patienter med AAV.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet avacopan (Tavneos) til behandling af patienter med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor Pharma Nordiska AB.

## Antineutrofil cytoplasmaantistof (ANCA)-associeret vaskulitis (AAV)

AAV dækker over en gruppe af alvorlige sygdomme, herunder granulomatøs polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA), som begge er karakteriseret ved systemisk vaskulitis (blodkarsbetændelse), og cirkulerende auto-antistoffer rettet mod specifikke cytoplasmaproteiner fra neutrofile granulocytter kaldet ANCA [1]. Sygdommene er karakteriseret ved fund af nekrotiserende neutrofil inflammation ved nyrebiopsi, ligesom de præsenterer sig med almene symptomer som feber, vægttab og træthed, samt involvering af en række organer, herunder særligt nyrer, luftveje og hud. AAV kan dog potentielt involvere alle organer i kroppen. Spektret for sygdommen er meget bredt, strækkende sig fra fx meget marginale øvre luftvejsgener til fulminante forløb med akut tab af organfunktion og behov for intensiv indlæggelse, respiratorbehandling og dialyse. Gennemsnitsalderen for patienterne er omkring 60 år, men patienterne kan være i alle aldre.

Patienter med GPA/MPA har en væsentligt øget dødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen af samme køn og alder, som især skyldes infektioner [3]. AAV i sig selv såvel som selve behandlingen kan forårsage permanent organskade [4,5], og patienterne har høj risiko for komorbiditet som følge heraf. Der har i den senere tid specielt været fokus på de skadelige effekter af steroid, som anvendes til behandling af sygdommen. Langvarig brug er forbundet med betydelige bivirkninger, herunder bla. grå stær, knogleskørhed, frakturer og diabetes [4].

Der er ca. 1.200-1.300 patienter med diagnosen i Danmark, og incidensen er ca. 120 nye patienter om året [1].

## Avacopan

Avacopan er en selektiv immunsuppressor, som hæmmer interaktionen mellem C5a receptor 1 og anafylatoxin C5a i komplementsystemet, som er en del af det innate immunforsvar. Herved reduceres de proinflammatoriske virkninger af C5a, herunder neutrofilaktivering, -migration og -adhærens til steder med inflammation i små blodkar, tilbagetrækning af vaskulære endotelceller og permeabiliteten [2].

Avacopan i kombination med rituximab eller cyclophosphamid har EMA-indikation til behandling af voksne med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA). Avacopan kan anvendes ved nydiagnosticeret eller relaps AAV.



Lægemidlet doseres med 30 mg (3 kapsler af 10 mg) to gange dagligt (morgen og aften) og indtages sammen med mad.

#### **Nuværende behandling i Danmark**

Ved begrænset/tidlig systemisk sygdom behandles patienter med AAV med induktionsterapi med methotrexat og glukokortikoid (prednisolon) [3].

Ved høj sygdomsaktivitet (organ- eller livstruende sygdomsmanifestationer) anvendes enten rituximab eller cyclophosphamid i kombination med glukokortikoid. Supplerende plasmaferesebehandling kan overvejes ved svær nyrepåvirkning og/eller livstruende lungemanifestationer, selvom effekten ikke er entydigt påvist [4].

Efter opnåelse af remission (typisk efter 3-6 måneders induktionsbehandling) indledes forebyggende immunsupprimerende behandling med methotrexat, mycophenolat mofetil eller gentagne rituximab-infusioner. Forebyggende behandling fortsættes i flere år efter opnåelse af primær remission [4].

Avacopan vil indgå i behandlingsalgoritmen som induktionsbehandling i kombination med cyclophosphamid eller rituximab som alternativ til prednisolon eller for at kunne reducere behovet for prednisolon.

#### **Effekt og sikkerhed**

Effekt og sikkerhed af avacopan sammenlignet med prednison til behandling af patienter med AAV er undersøgt i et direkte sammenlignende dobbeltblindet fase 3-studie (ADVOCATE), hvor behandlingerne gives i kombination med rituximab eller cyclophosphamid som induktionsbehandling. Patienterne i begge arme kunne ud over studiemedicinen modtage supplerende prednison (eller tilsvarende), hvis der opstod sygdomsforværring, ligesom patienterne inden studiestart kunne modtage højdosis glukokortikoid.

Induktionsbehandlingen, hvor rituximab var en del af behandlingen, var ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis og internationale retningslinjer, idet patienterne ikke fik gentaget behandlingen med rituximab efter 6 måneder. Patienter, som fik rituximab som en del af induktionsbehandlingen, var derfor underbehandlet efter studiets første 26 uger. Induktionsbehandlingen med cyclophosphamid var i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Ved 52 uger har Medicinrådet derfor kun inddraget resultater for subgruppen af patienter, som modtog cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen.

Der kunne ikke dokumenteres klinisk relevant forskel mellem avacopan og prednison i tillæg til standardbehandlingen på andelen af patienter, der opnåede remission ved uge 26 (72 % vs. 70 %) og vedvarende remission ved uge 52 (56 % vs. 53 % i subgruppen af patienter, der modtog cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen).

Den totale dosis glukokortikoid fra uge 0-52 var 1.101 mg (median) i avacopanarmen vs. 4.147 mg (median) i prednisonarmen i subgruppen af patienter, der modtog cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen. Medicinrådet vurderer, at avacopan kan reducere steroidforbruget og dermed eventuelt kan nedsætte



forekomsten af prednisonrelaterede bivirkninger (herunder psykiske, endokrinologiske, dermatologiske og øjenrelaterede). Der var i studiet dog fortsat et betydeligt behov for supplerende behandling med prednison, og 68 % af patienterne, der modtog avacopan, modtog supplerende prednison i studiets første 26 uger.

Der er ingen forskel i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger eller får alvorlige infektioner i løbet af studietiden. Behandling med avacopan reducerede bivirkninger relateret til glukokortikoid målt ved *Glucocorticoid Toxicity Index*. Langtidsbivirkninger er kendt for prednison, men ikke set i studierne, fordi studietiden er for kort til at belyse dette.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved tillægsbehandling med avacopan sammenlignet med tillægsbehandling med prednison til behandling af patienter med AAV. Ansøger har primært baseret analysen på data fra ITT-populationen i ADVOCATE-studiet.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er en klinisk betydende forskel på de effektmål, som er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, og at de målte numeriske forskelle er behæftet med væsentlig usikkerhed. Derfor udfører Medicinerådet i stedet en simplificeret analyse, hvori effekter og sikkerhed antages at være sammenlignelige, og den sundhedsøkonomiske analyse dermed primært opgør omkostninger.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af avacopan er ca. [redacted] DKK over en tidsperiode på 1 år. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

**Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Avacopan	Prednisolon	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted] DKK	[redacted] DKK	[redacted] DKK
<b>Forskel i omkostninger</b>		<b>Beregnet med AIP: 521.147</b>	<b>Beregnet med SAIP: [redacted] DKK</b>

### Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at 20 patienter vil blive behandlet med avacopan årligt ved en anbefaling til den pågældende indikation, og benytter dette i sin budgetkonsekvensanalyse. På baggrund af dette estimerer Medicinerådet, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af avacopan vil være ca. [redacted] mio. DKK i år 5.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Antineutrofil cytoplasma antistof-associeret vaskulitis (AAV).....	10
1.3	Avacopan .....	11
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>13</b>
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	ADVOCATE .....	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention .....	17
2.3.3	Komparator .....	18
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	Remission .....	21
2.4.4	Samlet forbrug af glukokortikoid .....	25
2.4.5	Forbedring i nyrefunktion .....	27
2.4.6	Livskvalitet .....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	29
2.5.1	Reduktion i uønskede hændelser og komplikationer relateret til glukokortikoider .....	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	35
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>36</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	36
3.2	Model.....	36
3.2.1	Transitionssandsynligheder .....	36
3.3	Omkostninger .....	37
3.3.1	Lægemedielomkostninger .....	37
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	38
3.5	Resultater.....	38
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	38
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	38
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>39</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	39



4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	40
4.2.1	Resultat af følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenser .....	40
5.	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>
6.	<b>Referencer</b> .....	<b>42</b>
7.	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>45</b>
8.	<b>Versionslog</b> .....	<b>46</b>
9.	<b>Bilag 1</b> .....	<b>47</b>
10.	<b>Bilag 2</b> .....	<b>50</b>

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

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 45.





# Begreber og forkortelser

<b>AAV:</b>	ANCA-associeret vaskulitis
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>AIS:</b>	<i>Aggregate Improvement Score</i>
<b>ANCA:</b>	Antineutrofil cytoplasma antistof
<b>BVAS:</b>	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
<b>CWS:</b>	<i>Cumulative Worsening Score</i>
<b>C5aR1:</b>	C5a receptor 1
<b>DNPR:</b>	<i>The Danish National Patient Register</i>
<b>eGFR:</b>	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESRD:</b>	<i>End-stage renal disease</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GPA:</b>	Granulomatose med polyangiitis
<b>GTI:</b>	<i>Glucocorticoid Toxicity Index</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRQoL:</b>	<i>Health related quality of life</i>
<b>HSUV:</b>	<i>Health state utility values</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental cost effectiveness ratio</i>
<b>IV:</b>	Intravenøs
<b>LSM:</b>	<i>Least square mean</i>
<b>MPA:</b>	Mikroskopisk polyangiitis
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )



<b>PO:</b>	Peroral
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SD:</b>	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
<b>SE:</b>	<i>Standard error</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinerådet har vurderet avacopan (Tavneos) til behandling af patienter med to undertyper af sygdommen antineutrofil cytoplasmisk antistof-associeret vaskulitis (AAV); granulomatose med polyangiitis (GPA; tidligere benævnt Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangiitis (MPA). Undertypen Eosinofil Granulomatøs Polyangiitis (tidligere benævnt Churg-Strauss syndrom) er ikke omfattet af denne vurdering, da avacopan ikke har indikation til denne undertype.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor Pharma Nordiska AB.

Vifor Pharma Nordiska AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 11. januar 2022.

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

## 1.2 Antineutrofil cytoplasma antistof-associeret vaskulitis (AAV)

AAV dækker over en gruppe af alvorlige sygdomme, herunder GPA og MPA, som begge er karakteriseret ved systemisk vaskulitis (blodkarsbetændelse), og cirkulerende autoantistoffer rettet mod specifikke cytoplasmaproteiner (antiproteinase 3 eller antimyeloperoxidase) fra neutrofile granulocytter kaldet antineutrofil cytoplasma antistof (ANCA) [5]. Sygdommene ligner hinanden både histopatologisk og klinisk, typisk med fund af nekrotiserende neutrofil inflammation ved nyrebiopsi. Inflammationen omkring blodkarrene påvirker blodforsyningen til organerne, som er ramt, hvilket kan give mange forskellige slags symptomer [6,7]. Sygdommene præsenterer sig ofte med almene symptomer som feber, vægttab og træthed. MPA rammer først og fremmest lunger og nyrer, men også hud og nerver kan blive angrebet, og giver symptomer fra disse organer [6]. Ved GPA opstår der granulomer i det involverede væv. Granulomer er områder, hvor der ophobes hvide blodlegemer, særligt i lungerne, og sygdommen kan give vejrtrækningsbesvær. GPA rammer ører, næse, bihuler, lunger, nyrer, hud og nerver [7]. Begge former for AAV kan dog potentielt involvere alle organer i kroppen. Sygdommen er meget alvorlig, hvis den ikke behandles [6,7].

Gennemsnitsalderen for patienterne er omkring 60 år, men patienterne kan være i alle aldre. De fleste forløb starter med en prodromal fase med almene symptomer, for så over en periode på uger til måneder at progrediere til en aktiv sygdomsfase med tilstødende symptomer fra afficerede organer. Spektret for sygdommen er dog meget bredt, strækkende sig fra fx meget marginale øvre luftvejsgener til fulminante forløb



med akut tab af organfunktion og behov for intensiv indlæggelse, respiratorbehandling og dialyse. Svær sygdom er i den forbindelse defineret som 'organtruende sygdom' med risiko for tab af organfunktion, fx nyrefunktion og/eller lungefunktion, og definitionen er central i valget af behandlingsstrategi [8] (se nedenfor).

Patienter med GPA/MPA har en væsentligt øget dødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen af samme køn og alder. Den øgede dødelighed skyldes især infektioner [9]. Såvel AAV i sig selv samt selve behandlingen kan forårsage permanent organskade [10,11], og patienterne har høj risiko for komorbiditet som følge heraf. Der er fx øget incidens af non-melanom hudcancer blandt patienter med MPA/GPA, antageligt på grund af immunsuppressiv terapi [12–14], og cyclophosphamid, som også anvendes til behandling af AAV, øger risikoen for myeloid leukæmi og blærecancer [10]. Der har dog i den senere tid specielt været fokus på de skadelige effekter af glukokortikoid, da det er vist, at glukokortikoid-forbruget i udpræget grad bidrager til risikoen for infektion, initialt efter AAV-diagnosen er stillet, og glukokortikoid-dosen er på det højeste. Langvarig brug af glukokortikoid er ligeledes forbundet med svære bivirkninger, herunder bl.a. grå stær, hjerte-kar-sygdom, knogleskørhed, frakturer og diabetes [10]. Der er derfor et ønske blandt behandlere og patienter verden over om at finde alternativer til glukokortikoid, specielt i den akutte del af AAV-behandlingen, hvor der hidtil ikke har været andre alternativer. Cyclophosphamid og rituximab, der ligeledes indgår som elementer i induktionsbehandlingen, har først fuld effekt efter nogle uger, mens glukokortikoid har umiddelbar behandlingseffekt.

Der er ca. 1.200-1.300 patienter med diagnosen i Danmark, og incidensen er ca. 120 nye patienter om året [1].

### 1.3 Avacopan

Avacopan (Tavneos) i kombination med rituximab eller cyclophosphamid har EMA-indikation til behandling af voksne med svær, aktiv GPA eller MPA.

EMA har d. 19. november 2014 tildelt avacopan orphan drug status til behandling af GPA og MPA. Avacopan har ikke andre EMA-godkendte indikationer.

Avacopan er en selektiv antagonist af den humane komplement 5a receptor 1 (C5aR1 eller CD88) og hæmmer effektivt interaktionen mellem C5aR1 og anafylaktoksin C5a. Den specifikke og selektive blokade af C5aR1 med avacopan reducerer de proinflammatoriske virkninger af C5a, herunder neutrofilaktivering, -migration og -adhærens til steder med inflammation i små blodkar, tilbagetrækning af vaskulære endotelceller og permeabiliteten [2].

Lægemidlet doseres med 30 mg (3 kapsler af 10 mg) to gange dagligt (morgen og aften) og indtages sammen med mad.



## 1.4 Nuværende behandling

Ved begrænset/tidlig systemisk sygdom kan induktionsbehandling med methotrexat (tablet) og glukokortikoid i form af prednisolon (tablet) overvejes, selvom methotrexatbaseret induktionsbehandling er associeret til mindre stabil sygdomskontrol end cyclophosphamidbaseret induktionsbehandling [4].

Ved høj sygdomsaktivitet (organ- eller livstruende sygdomsmanifestationer) anvendes induktionsbehandling med enten rituximab eller cyclophosphamid i kombination med glukokortikoid. Cyclophosphamid findes som tablet eller intravenøs (IV) behandling og gives oftest IV. I dansk klinisk praksis anvendes primært prednisolon ved glukokortikoidbehandling. Prednisolon administreres ved behandlingsstart med 1 mg/kg/dag. Efter 6 måneder tilstræbes det, at dosis nedtrappes til  $\leq 5$  mg prednisolon/dag. Rituximab i kombination med glukokortikoid anses for ligeværdigt som induktionsbehandling og kan anvendes i stedet for cyclophosphamidbaseret behandling [4]. Ved utilstrækkeligt behandlingsrespons på cyclophosphamidbaseret behandling bør man senest efter 6 måneder overveje induktionsbehandling med rituximab [4].

Ved svær nyrepåvirkning og/eller livstruende lungemanifestationer kan supplerende plasmaferesebehandling overvejes, selvom effekten ikke er entydigt påvist [4].

Avacopan vil indgå i behandlingsalgoritmen som induktionsbehandling i kombination med cyclophosphamid eller rituximab som alternativ til prednisolon eller for at kunne reducere behovet for prednisolon.

Efter opnåelse af remission indledes behandling for at forebygge tilbagefald (relaps), typisk efter 3-6 måneders induktionsbehandling [4].

Omkring halvdelen af patienterne med GPA/MPA oplever et eller flere tilbagefald inden for de første 5 år efter sygdomsdebut. Øre/næse/hals-involvering, GPA-diagnose og PR3-ANCA-positivitet er risikofaktorer for tilbagevendende sygdom. Derfor anvendes som regel forebyggende immunsupprimerende behandling i flere år efter opnåelse af primær remission [4].

Methotrexat (tablet) kan anvendes som forebyggende behandling mod tilbagefald ved GPA/MPA. Mycophenolat mofetil (tablet) kan også anvendes. Vedligeholdelsesbehandling med gentagne rituximabinfusioner er vist at være en effektiv forebyggende behandling mod tilbagefald af GPA/MPA. Ligeledes er rituximab en effektiv behandling i tilfælde af relaps [4]. Avacopan vil ikke indgå som forebyggende behandling.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et direkte sammenlignende fase 3-studie (ADVOCATE) af avacopan vs. prednison som tillægsbehandling til behandling af patienter med AAV (se afsnit 2.2)

### 2.2 Kliniske studier

#### 2.2.1 ADVOCATE

ADVOCATE var et randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-komparator-kontrolleret studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af avacopan sammenlignet med prednison som tillægsbehandling til behandling af patienter med AAV. Studiet forløb over 52 uger med en efterfølgende opfølgningstid på 8 uger.

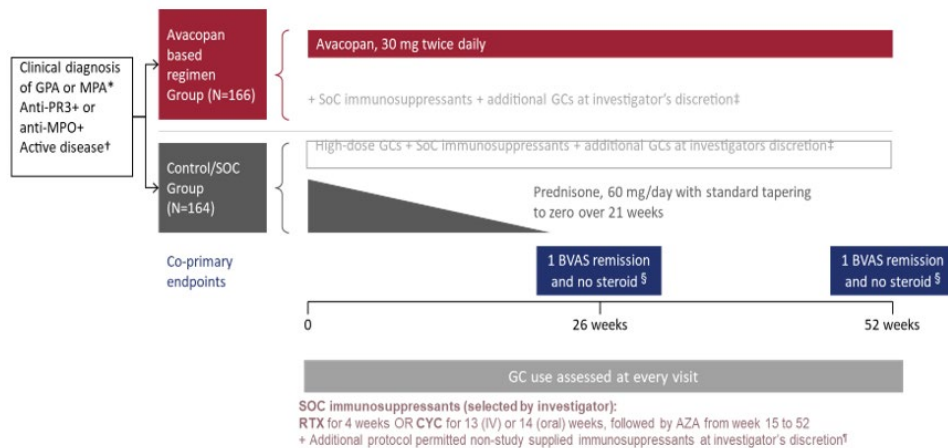
I studiet indgik patienter  $\geq 12$  år. Inklusionskriterier i studiet var følgende:

- Nydiagnostiseret eller tilbagevendende GPA eller MPA ifølge Chapel Hill Consensus Conference-definitioner, hvor behandling med cyclophosphamid eller rituximab var indikeret.
- Positiv for antistof mod enten ANCA-type proteinase 3 eller myeloperoxidase.
- $eGFR \geq 15$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> kropsareal.
- Mindst et major *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)-punkt, mindst tre non-major BVAS-punkter eller mindst to nyre-punkter vedr. hæmaturi og proteinuri BVAS-punkter på BVAS version 3 (se afsnit 2.4.3).

Patienterne kunne modtage behandling med glukokortikoid inden studiestart. Patienterne kunne modtage op til 3 g glukokortikoid IV inden for 4 uger før screening eller op til 10 mg/dag prednison PO (eller tilsvarende) kontinuert i op til 6 uger før screening. Patienter, som modtog glukokortikoid i screeningsperioden (op til 14 dage), skulle nedtrappe behandlingen til  $\leq 20$  mg/dag, før patienten indgik i studiet, og glukokortikoid-dosis skulle aftrappes helt inden 4. uge af studiet. Patienterne skulle ophøre immunosupprimerende behandling før indtrædelse i studiet.

Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde anden multisystemisk autoimmun sygdom, havde behov for dialyse eller plasmadskiftning inden for 12 uger inden screening, havde fået nyretransplantation eller modtog cyclophosphamid inden for 12 uger inden screeningen eller rituximab inden for 12 måneder inden screeningen.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 30 mg avacopan (n =166) to gange dagligt i 52 uger eller prednison PO (n = 165) i 20 uger (60 mg/dag udtrappet frem mod uge 21) (se Figur 1).



**Figur 1. ADVOCATE-studiedesign**

Patienterne modtog samtidig en af tre behandlinger (valgt af investigator):

- Cyclophosphamid 15 mg/kg (op til 1,2 g) IV på dag 1 og ved uge 2, 4, 7, 10 og 13. Fra uge 15 overgik patienterne til azathioprin 2 mg/kg/dag.
- Cyclophosphamid 2 mg/kg/dag (op til 200 mg/dag) PO i 14 uger. Fra uge 15 overgik patienterne til azathioprin 2 mg/kg/dag.
- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV en gang om ugen i 4 uger. Rituximab blev ikke givet efter de første 4 uger.

Randomiseringen var stratificeret efter vaskulit-sygdomsstatus (nydiagnosticeret vs. relaps), ANCA-status (antiproteinase 3 positiv vs. antimyeloperoxidase-positiv) og immunsupprimerende behandling (cyclophosphamid vs. rituximab).

Investigatorer blev instrueret i, at glukokortikoid ud over studiemedicinen så vidt muligt skulle undgås.

De to primære effektmål i studiet var klinisk remission ved uge 26 og vedvarende remission ved uge 52. Sekundære effektmål var toksiske effekter af glukokortikoid målt ved Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) frem til uge 26, BVAS på 0 ved uge 4, ændring fra baseline i livskvalitet målt ved SF-36 og EQ-5D-5L, relaps, ændring fra baseline i eGFR, albumin:kreatinin-ratio i urinen og Vaskulitis Damage Index.

Effekt og sikkerhedsanalyser blev foretaget på MITT-populationen (alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis studiemedicin) [15].



## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. 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 svær, aktiv nydiagnosticeret eller relaps AAV med GPA eller MPA	Populationen er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis.	Patientkarakteristika fra danske patienter, som indgik i ADVOCATE-studiet, anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
<b>Intervention</b>	Avacopan 30 mg to gange dagligt i tillæg til standardbehandling (rituximab eller cyclophosphamid)	Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.	Avacopan 30 mg to gange dagligt PO i tillæg til standardbehandling (rituximab/cyclophosphamid)
<b>Komparator</b>	Prednison 60 mg/dag PO i tillæg til standardbehandling (rituximab eller cyclophosphamid). Prednison aftrappes til 0 mg/dag ved uge 21.	Prednison som komparator er i overensstemmelse med standardbehandling i dansk klinisk praksis.	Prednison 60 mg/dag PO i tillæg til standardbehandling (rituximab/cyclophosphamid). Prednison aftrappes til 5 mg/dag ved uge 14 og holdes her efterfølgende.
<b>Effektmål</b>	Klinisk remission ved uge 26 Vedvarende remission ved uge 52 Risiko for relaps Forbedring i nyrefunktion (ændring fra baseline i eGFR) Reduktion i toksiske effekter af glukokortikoid målt ved Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) frem til uge 26 Livskvalitet målt ved SF-36 og EQ-5D	Medicinrådet inddrager det samlede forbrug af glukokortikoid frem til uge 26 og uge 52 som effektmål. Medicinrådet lægger størst vægt på dette effektmål og effektmålene for klinisk remission. Medicinrådet medtager ikke effektmålet risiko for relaps.	Klinisk remission ved uge 26 Risiko for relaps frem til uge 26





### 2.3.1 Population

Populationen i ansøgningen er patienter med svær, aktiv, nydiagnosticeret eller relaps AAV med GPA eller MPA.

Patienterne i ADVOCATE havde svær sygdom med organpåvirkning i overensstemmelse med indikationen [9,16]. Den gennemsnitlige BVAS for patienterne i studiet var 16, og patienterne krævede induktionsbehandling med rituximab eller cyclophosphamid. Ca. en tredjedel af patienterne i studiet havde relaps-sygdom, mens de øvrige patienter var nydiagnosticerede.

Den gennemsnitlige eGFR i studiet var 51-53 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, og en andel af patienterne i studiet havde dermed nedsat nyrefunktion (defineret som eGFR under 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).

Baselinekarakteristika for populationen i det kliniske studie fremgår af Tabel 2.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienterne i ADVOCATE**

Kategori	Prednison (N = 164)	Avacopan (N = 166)
Alder (år), gennemsnit ± SD	60,5 ± 14,50	61,2 ± 14,56
Køn, n (%)		
Mænd	88 (53,7)	98 (59,0)
Kvinder	76 (46,3)	68 (41,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), gennemsnit ± SD	26,78 ± 5,21	26,72 ± 6,00
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	15 (9,1)	17 (10,2)
Sort eller afroamerikansk	2 (1,2)	3 (1,8)
Kaukasisk	140 (85,4)	138 (83,1)
Anden	6 (3,7)	8 (4,8)
Flere	1 (0,6)	0 (0,0)
ANCA-associeret vaskulitis-status, n (%)		
Nydiagnosticeret	114 (69,5)	115 (69,3)
Relaps-sygdom	50 (30,5)	51 (30,7)
ANCA-positivitet, n (%)		
Proteinase 3-positiv	70 (42,7)	72 (43,4)
Myeloperoxidase-positive	94 (57,3)	94 (56,6)
Type af ANCA-associeret vaskulitis, n (%)		
Granulomatose med polyangiitis	90 (54,9)	91 (54,8)
Mikroskopisk polyangiitis	74 (45,1)	75 (45,2)
Induktionsbehandling ud over den protokollerede behandling, n (%)		
Rituximab	107 (65,2)	107 (64,5)
Cyclophosphamid IV	51 (31,1)	51 (30,7)



Kategori	Prednison (N = 164)	Avacopan (N = 166)
Cyclophosphamid oral	6 (3,7)	8 (4,8)
Cyclophosphamid IV/oral	57 (34,8)	59 (35,5)
BVAS, gennemsnit $\pm$ SD	16,2 $\pm$ 5,69	16,3 $\pm$ 5,87
VDI, gennemsnit $\pm$ SD	0,7 $\pm$ 1,39	0,7 $\pm$ 1,54
eGFR (MDRD), gennemsnit $\pm$ SD	52,9 $\pm$ 32,67	50,7 $\pm$ 30,96

ITT = intent-to-treat; SD = standard afvigelse; BMI = body mass index; ANCA = antineutrofil cytoplasma autoantistof; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; VDI = Vasculitis Damage index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modified Diet in Renal Disease.

### Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika er velbalancerede mellem de to studiearme. Gennemsnitsalderen i studiet og fordelingen mellem køn er sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis [1].

Fordelingen mellem patienter, der har hhv. GPA (55 %) og MPA (45 %), svarer til fordelingen mellem disse to patientgrupper i dansk klinisk praksis. Der har tidligere været en højere incidens af GPA-patienter sammenlignet med MPA (88 % vs. 12 % registeret i DNPR i 2021), men forekomsten af MPA er stigende med stigende alder i befolkningen.

Populationen er i overensstemmelse med indikationen og sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis.

### 2.3.2 Intervention

Avacopan 60 mg/dag i tillæg til induktionsbehandling. Patienterne modtog en af tre induktionsbehandlinger (investigators valg):

- Cyclophosphamid 15 mg/kg (op til 1,2 g) IV på dag 1 og ved uge 2, 4, 7, 10 og 13. Fra uge 15 overgik patienterne til azathioprin 2 mg/kg/dag.
- Cyclophosphamid 2 mg/kg/dag (op til 200 mg/dag) PO i 14 uger. Fra uge 15 overgik patienterne til azathioprin 2 mg/kg/dag.
- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> overfladeareal/uge IV i 4 uger.

Ved sygdomsforværring kunne patienterne ud over studiemedicinen modtage behandling med glukokortikoid (*rescue medication*). Herudover kunne patienterne inden studiestart have modtaget højdosis glukokortikoid (se afsnit 2.2.1).

Behandling fortsættes i op til 12 måneder.

### Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil den EMA-godkendte dosering på 30 mg to gange dagligt i tillæg til induktionsbehandling anvendes. Medicinrådet vurderer, at behandlingen vil fortsættes i induktionsperioden, evt. op til 12 måneder.



### 2.3.3 Komparator

Prednison (eller tilsvarende) PO i tillæg til induktionsbehandling er komparator i ansøgers analyse og indgår som komparator i det direkte sammenlignende studie. Patienterne modtog prednison i høj dosis ved studiestart, og dosis blev løbende nedtrappet, så prednison var helt udtrappet ved uge 21 (Tabel 3). Baggrundsbehandling var ens i komparator- og interventionsgruppen.

**Tabel 3. Foruddefineret aftrapning af prednison dosis for intervention og komparator**

Studie dag	Intervention Avacopan*	Komparator			
		Daglig prednison dosis**			
		all	voksne		unge
		>55 kg	<55 kg	>37 kg	≤37 kg
1 - 7	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
7 - 14	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
15 - 21	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
22 - 42	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
43 - 56	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
57 - 70	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
71 - 98	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
99 - 140	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
≥ 141	0	0	0	0	0

\* alle patienter, der stadig tog 20 mg prednison (ikke studiemedicin) på dag 1 blev trappet ned til 0 mg ved udgangen af uge 4.

\*\*prednison blev leveret til studiecenterne som 20 mg og 5 mg tabletter, overtrukket med en hård gelatinekapsel for at holde blindingen. Placebo matchende prednison blev givet en gelatinekapsel til Avacopangruppen. Doseringsinstruktioner for hver periode blev givet til hvert studiecenter.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Prednison anvendes i dag som induktionsbehandling sammen med cyclophosphamid eller rituximab-regimer. Prednison administreres initialt i dosering 1 mg/kg/dag, som tilstræbes mod aftrapning til ≤ 5 mg/dag efter 6 måneder [17]. Initialdosis af prednison i studiet er lidt lavere end den dosis, som anvendes som standard i dansk klinisk praksis, men forskellen er af mindre betydning. Aftrapningsregimet er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, og valget af prednison som komparator afspejler dansk klinisk praksis.

#### Medicinrådets vurdering af induktionsbehandling

I begge studiearme får patienterne induktionsbehandling med cyclophosphamid eller rituximab (investigators valg, beskrevet i afsnit 2.3.2) i tillæg til den randomiserede behandling. Disse lægemidler anvendes også som induktionsbehandling i dansk klinisk praksis. På reumatologiske afdelinger vil de fleste blive behandlet med rituximab (op til 80 %), og på nefrologiske afdelinger vil de fleste blive behandlet med cyclophosphamid (op til 80 %).

Patienter, som i studiet behandles med rituximab, får induktionsbehandling over 4 uger. Behandling gentages ikke efter denne periode i modsætning til dansk klinisk praksis, hvor behandling med rituximab gentages hver 6. måned for at opretholde remission i



overensstemmelse med internationale guidelines [18]. Den manglende gentagelse af behandlingen i studiet har betydning for opretholdelse af remission ud over studiets første 26 uger. I komparatorarmen, hvor prednison ligeledes er aftrappet til dette tidspunkt, ses således et stort fald i andelen af patienter, der er i remission, fra 76 % i uge 26 til 56 % i uge 52 i subgruppen af patienter, som behandles med rituximab. Til sammenligning falder andelen af patienter, der er i remission fra 60 % til 53 % i subgruppen af patienter, der behandles med cyclophosphamid [19]. 65,2 % af patienterne i komparatorarmen og 64,5 % i interventionsarmen modtager rituximab som induktionsbehandling, og disse patienter er således underbehandlet i studiets sidste 26 uger. Induktionsbehandlingen med cyclophosphamid svarer til dansk klinisk praksis.

Patienterne kunne modtage højdosis glukokortikoid inden indtrædelse i studiet. 125 ud af 166 patienter (75 %) i avacopanarmen og 135 ud af 164 patienter (82 %) i prednisonarmen havde modtaget glukokortikoid inden for to uger inden studiestart, svarende til en gennemsnitlig totaldosis på  $654 \pm 744$  (SD) mg i avacopanarmen og  $728 \pm 788$  (SD) mg i prednisonarmen. I dansk klinisk praksis ville man indlede behandling med rituximab eller cyclophosphamid samtidig med glukokortikoid, og behandlingsrækkefølgen i studiet varierer derfor fra dansk klinisk praksis. Effekten af glukokortikoid er dog kortvarig, og Medicinrådet vurderer derfor ikke, at det har stor betydning for vurdering af effekten af avacopan efter 26 og 52 ugers behandling.

#### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

- Klinisk remission ved uge 26 (andel, som opnår BVAS = 0 uden brug af glukokortikoid i de forudgående 4 uger).
- Vedvarende remission ved uge 52 (andel, som opnår klinisk remission ved uge 26 og fortsat er i remission ud fra samme definition ved uge 52 uden brug af glukokortikoid i de forudgående 4 uger og uden at have oplevet relaps inden uge 52).
- Risiko for relaps mellem uge 26 og 52 (andel patienter med sygdomsaktivitet mellem uge 26 og 52 efter remission ved uge 26).
- Forbedring i nyrefunktion (ændring fra baseline i eGFR) ved uge 26 og 52.
- Reduktion i toksiske effekter af glukokortikoid målt ved Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) frem til uge 26.
- Livskvalitet målt ved SF-36 og EQ-5D ved uge 26 og 52.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ønsket at inddrage det samlede forbrug af glukokortikoid i vurdering af effekt, og ansøger har indsendt data for dette. Medicinrådet lægger størst vægt på dette effektmål samt andelen af patienter, der opnår remission ved uge 26 og uge 52. Derudover har bivirkningerne ved behandlingen stor betydning ved vurderingen af lægemidlet, fordi nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis er forbundet med mange og alvorlige bivirkninger (se afsnit 1.2).



Studiets design medfører betydelig sandsynlighed for, at patienter, som har fået rituximab som en del af induktionsbehandlingen, er underbehandlet efter uge 26 (se afsnit 2.3.3). For ITT-populationen anvender Medicinrådet derfor kun resultater frem til uge 26. Medicinrådet har inddraget resultater opgjort ved uge 52 for subpopulationen af patienter, der har modtaget cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen.

Medicinrådet har ikke inddraget effektmålet "risiko for relaps" i vurderingen, fordi effektmålet er tilstrækkeligt belyst, idet remissionsrater er opgjort ved både uge 26 og 52.

Resultater for GTI er gennemgået under afsnittet "Sammenligning af sikkerhed", men resultaterne præsenteres også i Tabel 4.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af effekten af avacopan og prednison med data fra ADVOCATE-studiet. Ansøger har indsendt data opgjort ved uge 26 og 52.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analysemetode er foretaget i henhold til Medicinrådets metoder, og Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)	Resultat Forskel (95 % CI)
Antal patienter, som opnår klinisk remission ved uge 26 (%) (95 % CI)	120 (72) (65; 79)	115 (70) (63; 77)	3,4 % (-6,0; 13)
Antal patienter i cyclophosphamid-subpopulationen*, som opnår klinisk remission ved uge 52 (%)	N'=59 33 (56)	N'=57 30 (53)	3,1 % (-14,7; 20,8)
Samlet dosis glukokortikoid (mg) uge 0-26, median (1. kvartil; 3. kvartil)	■	■	Ikke beregnet
Ændring fra baseline i eGFR (mL/min./1,73 m <sup>2</sup> ) (LSM ± SE) uge 26	N'=131 5,8 ± 1,0	N'=134 2,9 ± 1,0	2,9 (0,1; 5,8)



Effektmål	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)	Resultat Forskel (95 % CI)
Livskvalitet, fysisk komponent af SF-36, ændring fra baseline (gennemsnit ± SEM) uge 26	4,45 ± 0,73	1,34 ± 0,74	3,10 (1,17; 5,03)
Livskvalitet, mental komponent af SF-36, ændring fra baseline (gennemsnit ± SEM) uge 26	4,85 ± 0,83	3,27 ± 0,84	1,58 (-0,61; 3,77)
Glucocorticoid Toxicity Index cumulative worsening score (CWS) uge 0-26	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Glucocorticoid Toxicity Index aggregate improvement score (AIS) uge 0-26	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

CI = konfidensinterval; N = antal patienter i behandlingsarmen; N' = antal patienter i subpopulationen i behandlingsarmen.

\*Cyclophosphamid-populationen = subpopulationen af patienter i hver arm, som modtog cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen.

### 2.4.3 Remission

Remission er i studiet defineret ved patienter, som opnår BVAS=0 til undersøgelsestidspunktet uden brug af glukokortikoid i de forudgående 4 uger. BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score (v.3)*) er et standardiseret værktøj, der især anvendes til at vurdere sygdomsaktivitet og udvikling i sygdomsaktivitet i kliniske studier af vaskulitis. BVAS er inddelt i 9 organsystemer og indeholder i alt 56 punkter, som anses for at være vaskulitis-manifestationer. For hvert punkt tildeles der en vægtet score, hvis der er aktiv sygdom, som vurderes at være vaskulitisrelateret [20]. Der kan opnås en total score mellem 0 og 63, hvor en højere score indikerer højere sygdomsaktivitet [21]. Ved en score  $\geq 8$  anses sygdommen for at være alvorlig, og patienter med en score  $\geq 10$  vil ofte kræve indlæggelse på en intensivafdeling. En række punkter i skemaet er såkaldte major items, som alle er alvorlige og livs- eller organtruende hændelser. BVAS-skemaet kan ses i Bilag 2.

Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der opnår remission ved uge 26.

Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise forskel mellem avacopan og prednison i andelen af patienter, der opnåede remission ved uge 26 (se Tabel 5).



**Tabel 5. Andel patienter, som opnår remission ved uge 26**

Behandling	N	n	%	95 % CI	Forskel i % <sup>a</sup>	95 % CI for forskellen i % <sup>b</sup>
Avacopan	166	120	72,3	64,8; 78,9		
Prednison	164	115	70,1	62,5; 77,0	3,4	-6,0; 12,8

CI = konfidensinterval; N = antal patienter i behandlingsarmen; n = antal patienter, som opnåede remission.

a: Justeret forskel (avacopan vs. prednison) ved invers-varians stratum-vægte.

b: Justeret forskel med vægtning med Miettinen-Nurminens fremgangsmåde.

Ansøger har indsendt resultater for prædefinerede subgrupper af patienter (se Tabel 6). Resultaterne af subgruppeanalyserne var i overensstemmelse med resultaterne for ITT-populationen.

**Tabel 6. Andelen af patienter, der opnår remission ved uge 26 opgjort for subgrupper**

Subgruppe	N	n (%)	95 % CI	Forskel i %	Tosidet 95 % CI for forskellen
Patienter, som modtager IV rituximab					
Avacopan	107	83 (77,6)	(68,5; 85,1)	1,9	(-9,5; 13,2)
Prednison	107	81 (75,7)	(66,5; 83,5)		
Patienter, som modtager IV eller oral cyclophosphamid					
Avacopan	59	37 (62,7)	(49,1; 75,0)	3,1	(-14,7; 20,8)
Prednison	57	34 (59,6)	(45,8; 72,4)		
Patienter, som er PR3 ANCA-positive					
Avacopan	72	51 (70,8)	(58,9; 81,0)	-0,6	(-15,5; 14,3)
Prednison	70	50 (71,4)	(59,4; 81,6)		
Patienter, som er MPO ANCA-positive					
Avacopan	94	69 (73,4)	(63,3; 82,0)	4,3	(-8,7; 17,2)
Prednison	94	65 (69,1)	(58,8; 78,3)		
Patienter med nydiagnosticeret ANCA-associeret vaskulitis					
Avacopan	115	76 (66,1)	(56,7; 74,7)	-0,6	(-12,8; 11,7)



Subgruppe	N	n (%)	95 % CI	Forskel i %	Tosidet 95 % CI for forskellen
Prednison	114	76 (66,7)	(57,2; 75,2)		
Patienter med relaps ANCA-associeret vaskulitis					
Avacopan	51	44 (86,3)	(73,7; 94,3)	8,3	(-6,6; 23,1)
Prednison	50	39 (78,0)	(64,0; 88,5)		
Patienter med granulomatose med polyangiitis					
Avacopan	91	65 (71,4)	(61,0; 80,4)	-0,8	(-13,9; 12,3)
Prednison	90	65 (72,2)	(61,8; 81,1)		
Patienter med mikroskopisk polyangiitis					
Avacopan	75	55 (73,3)	(61,9; 82,9)	5,8	(-8,9; 20,4)
Prednison	74	50 (67,6)	(55,7; 78,0)		

95 % konfidensintervaller (CI) for hver enkelt subgruppe er beregnet ved hjælp af Clopper and Pearson-metoden. Tosidede 95 % konfidensintervaller (CI) er beregnet for forskellen i proportioner (avacopan minus sammenligningsgruppen) ved hjælp af Wald-metoden.

ANCA = antineutrofil cytoplasmisk autoantistof; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; IV = intravenøs; ITT = intent-to-treat; CI = konfidensinterval.

### Vedvarende remission ved uge 52

Vedvarende remission er defineret som andelen af patienter, der var i remission ved uge 26, og som fortsat var i remission ved uge 52 uden at have oplevet relaps i den mellemliggende periode. Remission var defineret på samme måde som ved opgørelsen for uge 26 (se ovenfor). Som beskrevet i afsnit 2.3.3 vurderer Medicinrådet, at patienter i komparatorarmen, som modtog rituximab som induktionsbehandling, er underbehandlet efter uge 26. For at belyse lægemidlernes evne til at opretholde remission frem til uge 52 vurderer Medicinrådet udelukkende resultater for patienter, som modtog cyclophosphamid som induktionsbehandling (se Tabel 7).

Resultater for patienter, der modtog cyclophosphamid som baggrundsbehandling, viste, at andelen af patienter, der opretholdt remission ved 52 uger, var sammenlignelig mellem armene [19].





**Tabel 7. Andelen af patienter, der var i remission ved uge 26, og andelen af patienter, der opretholdt remission ved uge 52 i hver studiearm, opgjort efter, om patienterne samtidig blev behandlet med rituximab eller cyclophosphamid [19]**

	Avacopan n/N (%)	Sammenligningsgruppe n/N (%)	Forskel i % (95 % CI)
<b>Remission ved uge 26</b>			
Patienter, der fik intravenøs rituximab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Patienter, der fik intravenøs eller oral cyclophosphamid	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
<b>Opretholdt remission ved uge 52</b>			
Patienter, der fik intravenøs rituximab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Patienter, der fik intravenøs eller oral hos cyclophosphamid	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

Tosidede 95 % konfidensintervaller (CI) er beregnet for forskellen i proportioner (avacopan minus sammenligningsgruppen) ved hjælp af Wald-metoden.

### Medicinerådets vurdering af remission

Der kunne ikke påvises forskel mellem lægemidlerne vedr. andelen af patienter, der opnåede remission ved uge 26. Data for subgrupper er for upræcise til at vurdere, om specifikke patienter har særlig gavn af avacopan. Størstedelen af patienterne, som opnåede remission ved uge 26, opretholdt remission ved uge 52.

I dansk klinisk praksis vil man ikke kræve, at patienter er fuldstændig aftrappet prednison for at definere remission, ligesom normal eGFR heller ikke er et krav, fordi patienterne kan have kronisk nyreskade. Det er derfor muligt, at man i dansk klinisk praksis ville betragte lidt flere patienter som værende i remission.

En betydelig del af patienterne i begge studiearme har fået højdosis glukokortikoid umiddelbart inden indtrædelse i studiet (se afsnit 2.3.3). Dette bidrager med stor sandsynlighed til opnåelse af remission, dog er effekten af glukokortikoid kortvarig, og den indledende behandling med glukokortikoid er ikke i sig selv tilstrækkelig til at opnå remission ved 26 og 52 uger.

Det ses desuden i studiet, at en stor andel patienter har behov for supplerende behandling ud over studiemedicinen i løbet af studiets første 26 uger. 9,1 % og 8,4 % patienter i hhv. prednison- og avacopanarmen får således immunsupprimerende behandling med rituximab, cyclophosphamid eller azathioprin ud over den protokollerede behandling i løbet af studiets første 26 uger [13], og en del patienter i begge studiearme har modtaget glukokortikoid ud over den protokollerede behandling



(se afsnit 2.4.4). Den store andel patienter, som har behov for supplerende behandling, viser, at den protokollerede behandling alene ikke har tilstrækkelig effekt. Behovet for supplerende behandling er dog ens i begge arme, og det er af mindre betydning for sammenligningen af lægemidlernes effekt.

#### 2.4.4 Samlet forbrug af glukokortikoid

Højdosering af glukokortikoid er effektivt til at opnå sygdomsremission, men glukokortikoid forsøges altid aftrappet, fordi behandling med glukokortikoid over 15 mg/dag og længerevarende behandling med over 7,5 mg/dag er forbundet med alvorlige bivirkninger. En ny behandling skal kunne reducere behovet for glukokortikoid væsentligt for at reducere de alvorlige bivirkninger, der er forbundet med behandling med glukokortikoid. Medicinrådet ønsker derfor at inddrage det samlede forbrug af glukokortikoid i studiet, og ansøger har indsendt resultater for dette.

Medicinrådet har efterspurgt den totale dosis af glukokortikoid i hver arm samt antal patienter i hver arm, som modtog hhv.  $\geq 7,5$  mg/dag glukokortikoid (prednison-ækvivalent dosis) i mindst 14 dage og  $\geq 15$  mg/dag glukokortikoid i mindst 14 dage (prednison-ækvivalent dosis). For studiets første 26 uger har Medicinrådet efterspurgt data for ITT-populationen, mens Medicinrådet har efterspurgt resultater for uge 27-52 opgjort for hver arm for subgruppen af patienter, der samtidig modtog cyclophosphamid. Resultaterne fremgår af Tabel 8.

Analysen i ITT-populationen for uge 0-26 viste, at størstedelen af patienter i avacopanarmen fortsat havde behov for supplerende behandling med prednison, men at den totale dosis i perioden var lavere i avacopanarmen sammenlignet med prednisonarmen (median: [redacted]). For den fulde studieperiode (uge 0-52) viste subgruppeanalysen af patienter, der samtidig modtog cyclophosphamid, ligeledes, at den samlede dosis glukokortikoid var lavere i avacopanarmen sammenlignet med prednisonarmen (median: [redacted]) (Tabel 8).

Antallet af patienter, som havde behov for  $\geq 15$  mg/dag glukokortikoid i mindst 14 dage i perioden uge 22-26 så ud til at være lavere i avacopanarmen sammenlignet med prednisonarmen ([redacted] patienter i ITT-populationen). Det samme så ud til at gøre sig gældende i studiets anden halvdel (uge 27-52), men forskellen var mindre udtalt ([redacted] patienter i subgruppen af patienter, der samtidig modtog cyclophosphamid). I slutningen af perioden (uge 48-52) var der ingen forskel mellem de to arme ([redacted] patienter i subgruppen af patienter, der samtidig modtog cyclophosphamid) (Tabel 8).

**Tabel 8 Forbrug af glukokortikoid i ADVOCATE**

	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)
<b>Samlet dosis glukokortikoid (oral eller IV) inkl. studiemedicin (mg) uge 0-26 for ITT-populationen</b>		
Antal patienter, som modtager glukokortikoid inkl. studiemedicin (%)	[redacted]	[redacted]
Total dosis-gennemsnit mg, median mg (1. kvartil; 3. kvartil)	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]



	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)
<b>Samlet dosis glukokortikoid (oral eller IV) inkl. studiemedicin (mg) for patienter, der har modtaget cyclophosphamid</b>		
<b>Uge 0-26</b>	<b>(N = 59)</b>	<b>(N = 57)</b>
Antal patienter, som modtager glukokortikoid inkl. studiemedicin (%)	████	████
Total dosis-gennemsnit mg, <i>median mg</i> (1. kvartil; 3. kvartil)	████ ████	████ ████
<b>Uge 0-52</b>		
Antal patienter, som modtager glukokortikoid inkl. studiemedicin (%)	████	████
Total dosis-gennemsnit mg, <i>median mg</i> (1. kvartil; 3. kvartil)	████ ████	████ ████
<b>Andel patienter, som modtager hhv. <math>\geq 7,5</math> mg og <math>\geq 15</math> mg glukokortikoid i mindst 14 dage i perioden fra uge 22-26 for ITT-populationen</b>		
Andel patienter, som modtager $\geq 7,5$ til $< 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
Andel patienter, som modtager $\geq 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
<b>Andel patienter, som modtager hhv. <math>\geq 7,5</math> mg og <math>\geq 15</math> mg glukokortikoid i mindst 14 dage i perioden fra uge 22-26 for patienter, der har modtaget cyclophosphamid</b>		
<b>Patienter, som har modtaget cyclophosphamid</b>	<b>(N = 59)</b>	<b>(N = 57)</b>
Andel patienter, som modtager $\geq 7,5$ til $< 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
Andel patienter, som modtager $\geq 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
<b>Andel patienter, som modtager hhv. <math>\geq 7,5</math> mg og <math>\geq 15</math> mg glukokortikoid i mindst 14 dage i perioden fra uge 27-52 for patienter, der har modtaget cyclophosphamid</b>		
<b>Patienter, som har modtaget cyclophosphamid</b>	<b>(N = 59)</b>	<b>(N = 57)</b>
Andel patienter, som modtager $\geq 7,5$ til $< 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
Andel patienter, som modtager $\geq 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	████	████
<b>Andel patienter, som modtager hhv. <math>\geq 7,5</math> mg og <math>\geq 15</math> mg glukokortikoid i mindst 14 dage i perioden fra uge 48-52 for patienter, der har modtaget cyclophosphamid</b>		
<b>Patienter, som har modtaget cyclophosphamid</b>	<b>(N = 59)</b>	<b>(N = 57)</b>



	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)
Andel patienter, som modtager $\geq 7,5$ til $< 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	■	■
Andel patienter, som modtager $\geq 15$ mg i mindst 14 dage, n (%)	■	■

Alle doser er prednison-ækvivalente doser.

#### Medicinerådets vurdering af samlet forbrug af glukokortikoid

Behandling med avacopan reducerer det samlede behov for glukokortikoid, og det er muligt, at lidt færre patienter har behov for højdosis glukokortikoid ( $\geq 15$  mg/dag prednison-ækvivalent dosis), særligt i løbet af det første halve års behandling med avacopan. Ved behandling med avacopan har størstedelen af patienterne dog behov for supplerende behandling med glukokortikoid, og det er usikkert, i hvilken grad bivirkninger relateret til behandling med glukokortikoid bliver reduceret ved den lavere dosis.

#### 2.4.5 Forbedring i nyrefunktion

Forbedring i nyrefunktion blev målt som forbedring i eGFR hos patienter, der havde nyresygdom ved baseline (baseret på nyrekomponenten af BVAS). Ændringen blev målt som least square mean (LSM)-ændring fra baseline ved uge 26.

For både behandling med avacopan og prednison var der en mindre forbedring af nyrefunktionen ved uge 26 (se Tabel 9).

**Tabel 9. Forbedring i nyrefunktion målt ved eGFR for patienter, som havde nedsat nyrefunktion ved baseline**

	Antal patienter med nyresygdom ved baseline	Antal patienter evalueret ved uge 26	Baseline nyrefunktion (eGFR) mL/min./1,73 m <sup>2</sup>	LSM-forbedring i eGFR ved uge 26 mL/min./1,73 m <sup>2</sup>	Difference (95 % CI)
Avacopan	131	121	44,6	5,8 ± 1,0	2,9 (0,1; 5,8)
Prednison	134	127	45,6	2,9 ± 1,0	

LSM = least square mean.

#### Medicinerådets vurdering af forbedring i nyrefunktion

Medicinerådet vurderer, at effekten af avacopan ikke er dårligere end effekten af prednison målt på nyrefunktion (eGFR). Forbedringen af nyrefunktion er ikke klinisk relevant for nogen af behandlingerne.

#### 2.4.6 Livskvalitet

Livskvalitet blev i studiet målt ved de generiske spørgeskemaer SF-36.



### Livskvalitet målt ved SF-36

SF-36 bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Skemaet indeholder en fysisk komponent og en mental komponent, og der kan opgøres en sammenfattet score for hver komponent. Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

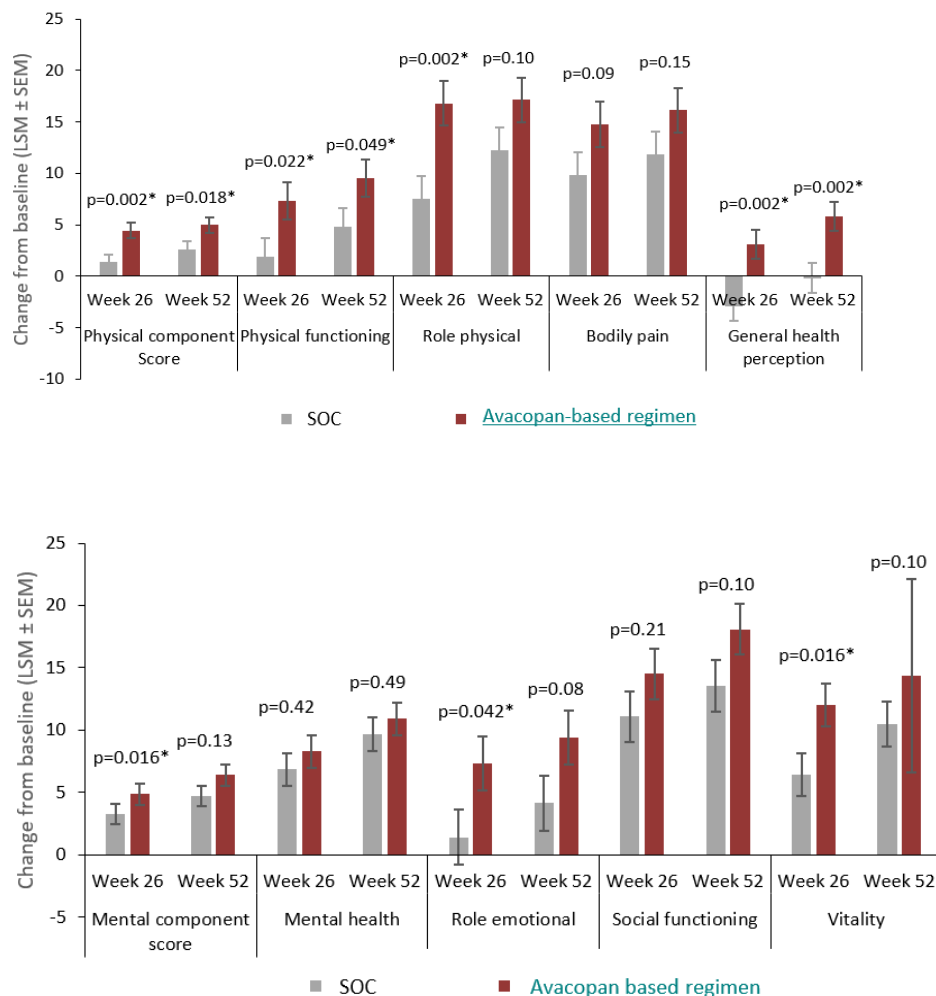
Patienternes gennemsnitlige livskvalitetsscore ved baseline var ca. 40 for både den sammenfattede fysiske og mentale komponent af SF-36. Patienternes fysiske og mentale livskvalitet blev forbedret i løbet af studietiden i både avacopanarmen og prednisonarmen målt ved den fysiske og mentale komponentscore af SF-36. Forbedring i fysisk livskvalitet var en smule større hos patienter, som blev behandlet med avacopan sammenlignet med prednison (se Tabel 10).

Resultaterne for hvert domæne af SF-36 viste, at avacopan havde lidt bedre effekt end prednison på 3 ud af 4 fysiske domæner og 2 ud af 4 mentale domæner ved uge 26. Avacopan havde særlig god effekt på domænet generel helbredsopfattelse sammenlignet med prednison (Figur 2 øverst). Scorene for hvert enkelt domæne kan ses i Figur 2.

**Tabel 10. Livskvalitet målt ved SF-36 ved uge 26**

SF-36	Avacopan (N = 166)		Prednison (N = 164)		Forskel (95 % CI)
	Antal patienter	Gennemsnit ± SEM	Antal patienter	Gennemsnit ± SEM	
<b>Fysisk komponent</b>					
Baseline	165	39,2 ± 0,8	160	40,1 ± 0,8	3,10 (1,17; 5,03)
Ændring fra baseline til uge 26	153	4,45 ± 0,73	147	1,34 ± 0,74	
<b>Mental komponent</b>					
Baseline	166	44,2 ± 0,98	160	42,1 ± 1,05	1,58 (-0,61; 3,77)
Ændring fra baseline til uge 26	154	4,85 ± 0,83	147	3,27 ± 0,84	

Antal patienter: antal patienter evalueret til det pågældende tidspunkt. SEM: Standard Error of the Mean.



**Figur 2. Ændring fra baseline i livskvalitet målt ved de 4 domæner og den samlede komponent for fysisk livskvalitet (øverst) og mental livskvalitet (nederst) målt ved SF-36**

### Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36

Der var forbedringer i patienternes livskvalitet både ved behandling med prednison og avacopan, men ændringerne var små i begge arme og af mindre betydning for patienterne. Hos patienter med kronisk leddegigt er den mindste klinisk relevante forskel for den mentale og fysiske komponentscore af SF-36 hhv. 3,1 point og 7,2 point. Medicinerådet finder, at disse mindste klinisk relevante forskelle rapporteret for kronisk leddegigt også kan anvendes inden for AAV. Der var således en klinisk relevant forbedring på patienternes mentale livskvalitet målt ved SF-36, men der sås ingen forskel mellem armene. Ændringen i patienternes fysiske livskvalitet var ikke klinisk betydende.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Gennemgangen af sikkerhed er baseret på resultaterne fra ADVOCATE-studiet samt EMAs produktresumé for avacopan [2,15].



### Alvorlige uønskede hændelser rapporteret i ADVOCATE

Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, var sammenlignelig mellem armene, mens antallet af alvorlige uønskede hændelser var lavere ved behandling med avacopan sammenlignet med prednison (se Tabel 11). Der var ikke forskel i behandlingsophør grundet uønskede hændelser mellem de to studiearme. Patienter med AAV har en større risiko for at få alvorlige infektioner. Gennemgangen af forekomsten af alvorlige infektioner samt antallet af patienter, der oplever alvorlige infektioner og dødsfald som følge af infektioner, viste ikke forskel mellem studiearmene (se Tabel 11). Antallet af dødsfald i studiet er få (4 patienter, som blev behandlet med prednison, og 2 patienter, som blev behandlet med avacopan), og studiet kan ikke belyse, om der er forskel i risikoen for død mellem behandlingerne.

**Tabel 11. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i ADVOCATE opdelt efter sværhedsgrad**

	Avacopan (N = 166)	Prednison (N = 164)
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>		
Antal patienter (%)	70 (42,2)	74 (45,1)
Antal hændelser	116	166
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	27 (16,3)	28 (17,1)
Dødsfald, n (%)	2 (1,2)	4 (2,4)
<b>Infektioner</b>		
Alvorlige infektioner (%)		
Antal patienter (%)	22 (13,3)	25 (15,2)
Antal hændelser	25	31
Dødsfald som følge af infektioner, n (%)	1 (0,6)	2 (1,2)

### Gennemgang af bivirkningsprofilen for avacopan

De mest almindelige bivirkninger er kvalme (23,5 %), hovedpine (20,5 %), nedsat antal hvide blodlegemer (18,7 %), infektioner i de øvre luftveje (14,5 %), diarré (15,1 %), opkastning (15,1 %) og forkølelse (15,1 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger er leverfunktionsforstyrrelser (5,4 %) og pneumoni (4,8 %). En oversigt over alle alvorlige uønskede hændelser, som er rapporteret fra ADVOCATE, fremgår af Tabel 12.

I ADVOCATE blev der påvist forhøjede leverfunktionstest hos 13,3 % af patienterne i avacopanarmen og 11,6 % af patienterne i prednisonarmen. Alvorlige bivirkninger med forhøjet leverfunktionstest blev rapporteret hos 5,4 % af patienterne i avacopangruppen og 3,7 % af patienterne i prednisongruppen. Alle alvorlige hepatiske bivirkninger forsvandt ved enten seponering af avacopan og/eller andre potentielt hepatotoksiske lægemidler, herunder trimethoprim og sulfamethoxazol.

I avacopanarmen blev der rapporteret hepatitis hos 1,2 % og kolestatisk hepatitis hos én patient (0,6 %).

Neutropeni blev rapporteret hos 4 patienter (2,4 %) i hver behandlingsarm.

6 patienter (3,6 %) i avacopanarmen og 1 patient (0,6 %) i prednisonarmen oplevede en bivirkning i form af forhøjet kreatinfosfokinase.



2 patienter (1,2 %) i avacopanarmen oplevede en bivirkning i form af angioødem. En patient blev hospitalsindlagt i forbindelse med denne bivirkning.

Der blev observeret bivirkninger i form af gastrointestinale sygdomme hos 74,6 % af de patienter, der blev behandlet med avacopan i kombination med cyclophosphamid efterfulgt af azathioprin, sammenlignet med dem, der blev behandlet med en kombination med rituximab (53,3 %).

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, og avacopan bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

**Tabel 12. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser fordelt på behandlingsarm i ADVOCATE-studiet**

Alvorlige uønskede hændelser	Avacopan (N = 166)		Prednison (N = 164)	
Mindst én alvorlig uønsket hændelse	70 (42,2)	116	74 (45,1)	166
ANCA-positiv vaskulitis	12 (7,2)	12	20 (12,2)	25
Pneumoni	8 (4,8)	9	6 (3,7)	6
GPA	5 (3,0)	5	1 (0,6)	1
Akut nyreskade	3 (1,8)	3	1 (0,6)	2
Urinsvejsinfektion	3 (1,8)	3	2 (1,2)	2
Hjertekrampe (angina pectoris)	2 (1,2)	2	0 (0,0)	0
Hjertesvigt	2 (1,2)	2	0 (0,0)	0
Implantatrelateret infektion	2 (1,2)	2	0 (0,0)	0
Hypersensitivitet over for lægemiddel	2 (1,2)	2	2 (1,2)	3
Forhøjet leverenzym	2 (1,2)	2	3 (1,8)	3
Unormal leverfunktion	2 (1,2)	2	0 (0,0)	0
Hyperglykæmi	2 (1,2)	2	1 (0,6)	1
Influenza	2 (1,2)	2	1 (0,6)	1
Feber (pyrexia)	2 (1,2)	3	3 (1,8)	3
Akut myokardieinfarkt	1 (0,6)	1	2 (1,2)	2
Agranulocytose	1 (0,6)	1	2 (1,2)	2





Alvorlige uønskede hændelser	Avacopan (N = 166)		Prednison (N = 164)	
Øget koncentration af kreatinin i blodet	1 (0,6)	1	2 (1,2)	2
Lymfopeni	1 (0,6)	1	3 (1,8)	3
Pulmonal alveolær lungeblødning	1 (0,6)	1	2 (1,2)	2
Anæmi	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Dehydrering	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Diarré	0 (0,0)	0	3 (1,8)	3
Næseblødning	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Glomerulonefritis	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Herpes zoster	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Infektøs pleuraeffusion	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Polyp i tyktarmen	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
MPA	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Mononeuritis multiplex	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Neutropeni	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Bakteriel pneumoni	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Prostatacancer	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Lungeemboli	0 (0,0)	0	3 (1,8)	3
Respiratorisk syncytialvirusinfektion	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Trombocytopeni	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2
Opkastning	0 (0,0)	0	2 (1,2)	2

### 2.5.1 Reduktion i uønskede hændelser og komplikationer relateret til glukokortikoider

For at vurdere, om behandling med avacopan kan reducere bivirkningsbyrden, som er forbundet med den eksisterende behandling med glukokortikoid, har ansøger opgjort bivirkninger relateret til brug af glukokortikoid ved hjælp af "Glucocorticoid AEs and Complication Index" (GTI). GTI er udviklet til brug i kliniske studier for at kunne vurdere en behandlings evne til at forhindre glukokortikoid-relateret morbiditet og uønskede



hændelser [22]. Der er vist en mulig sammenhæng mellem GTI-score og livskvalitet målt ved *Asthma Quality of Life Questionnaire* og EQ-5D-5L (Spearman's korrelation for monoton sammenhæng hhv. = -0,50 og -0,49) i en kohorte af astmapatienter [23,24]. Sammenhæng mellem GTI-score og dødelighed er ikke undersøgt.

GTI består af 31 punkter for toksicitet, som er relateret til behandling med glukokortikoid. De udvalgte punkter er glukokortikoid-toksicitet, som ses hos  $\geq 5\%$  af patienterne, som behandles med glukokortikoid, og som med større sandsynlighed er en effekt af glukokortikoid-behandlingen end af den underliggende sygdom. Hvert punkt er tillagt en vægt, der afspejler alvorligheden af komplikationen. Skemaet er inddelt i 9 domæner, og kun det højeste vægtede punkt skal scores for hvert domæne [22].

Følgende domæner indgår i skemaet: BMI, glukosetolerance, blodtryk, lipider, knogledensitet, steroidmyopati, hudtoksicitet, neuropsykiatrisk toksicitet og infektion. Knogledensitet bør dog ikke måles i studier af mindre end 12 måneders varighed [22].

GTI skal opgøres ved studiets baseline og herefter med mindst 3 måneders mellemrum i løbet af studietiden for at måle ændring i glukokortikoid-toksicitet. Skemaet rummer mulighed for at registrere både forbedring og forværring inden for hvert domæne, og resultater bør rapporteres samlet og for hvert domæne. GTI giver en samlet score mellem -39 og 439, hvor en højere score indikerer større toksicitet [22]. Den mindste klinisk relevante forskel er estimeret til 10 point [24]. Ud over de 31 punkter inkluderer skemaet en "Specifics list" med 23 glukokortikoid-toksiciteter, som optræder sjældnere og ofte skyldes kumuleret glukokortikoid-toksicitet. Disse punkter registreres, men vægtes ikke [22].

Ud fra GTI kan beregnes en Cumulative Worsening Score (CWS) og Aggregate Improvement Score (AIS). CWS er en samlet score for den glukokortikoid-toksicitet, som er målt siden baseline. Hvis en toksicitet er registreret på et tidspunkt i studiet, bliver den medregnet i CWS, også selvom den på et senere tidspunkt afhjælpes. AIS anvendes til at måle ændring i løbet af studietiden, dvs. både forbedringer og forværringer. Herved registreres også ændringer fra baseline hos patienter, som har toksicitet af tidligere glukokortikoid-behandling ved baseline, men som opnår forbedring i løbet af studietiden. Ved begge scorere afspejler en højere score højere glukokortikoid-toksicitet [24].

GTI blev i studiet målt ved baseline, uge 13 og uge 26. Domænet knogledensitet blev ikke anvendt, da det ikke anbefales for studier med en behandlingsperiode under 1 år. Resultaterne fremgår af Tabel 13. Resultaterne viste, at der var en lavere kumuleret toksicitet (CWS) og en større forbedring (AIS) i løbet af studiets første 26 uger i avacopanarmen sammenlignet med prednison. Resultater for hvert domæne kan ses i Bilag 2. For begge scorere oversteg forskellen den estimerede klinisk relevante forskel på 10 point [24].



**Tabel 13. GTI-CWS og GTI-AIS ved uge 13 og 26**

	Prednison (N = 164)	Avacopan (N = 166)	Forskel	p-værdi
<b>Cumulative worsening score (LSM)</b>				
Uge 13	36,6	25,7	-11,0 (-19,7; -2,2)	p = 0,0140
Uge 26	56,6	39,7	-16,8 (-25,6; -8,0)	p = 0,0002
<b>Aggregate improvement score (LSM)</b>				
Uge 13	23,2	9,9	-13,3 (-22,2; -4,4)	p = 0,003
Uge 26	23,4	11,2	-12,1 (-21,1; -3,2)	p = 0,008

LSM = least square mean.

#### **Medicinrådets vurdering af reduktion i uønskede hændelser og komplikationer relateret til glukokortikoider**

Den lavere kumulerede toksicitet (CWS) og større forbedring (AIS), der sås i løbet af studiets første 26 uger i avacopanarmen sammenlignet med prednisonarmen, viser, at behandling med avacopan var i stand til at reducere bivirkninger af glukokortikoid i løbet af studiets første 26 uger. Det ser ud til, at der var en gavnlig effekt af avacopan vedr. dette effektmål, selvom en stor andel patienter i begge studiearme modtog supplerende prednison i løbet af studietiden (se afsnit 2.4.3).

Ud fra det tilgængelige data er det ikke muligt at vurdere, om der også er en reduktion i de langtidsbivirkninger, der ofte ses ved længere tids behandling med glukokortikoid.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

I begge studiearme sås alvorlige infektioner, men der var ikke forskel i forekomsten af alvorlige infektioner mellem studiearmene. Alvorlige infektioner er forventelige hos patienter, der modtager immunsupprimerende behandling.

Der var ikke forskel mellem studiearmene i andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser i løbet af studietiden, men antallet af hændelser var større i prednisonarmen. En del af de rapporterede hændelser kan dog være forårsaget af sygdommen og ikke alene behandlingen, bl.a. indgår sygdomsrelaps i opgørelsen (se Tabel 12). I opgørelsen indgår alle patienter, der har modtaget mindst én dosis studiemedicin – og dermed også patienter i komparatorarmen, som Medicinrådet vurderer er underbehandlet, fordi de efter 6 måneder ikke får gentaget behandling med rituximab (se afsnit 2.3.3). Disse patienter har større risiko for sygdomsrelaps, hvilket afspejles i en række uønskede hændelser, som kan relateres til sygdommen.

På grund af den korte studietid er langtidsbivirkninger ved behandlingen med glukokortikoid og avacopan ikke belyst. Det er muligt, at behandling med avacopan kan reducere langtidsbivirkninger og komorbiditet, som opstår ved behandling med glukokortikoid.



På grundlag af studiedata kan det ikke konkluderes, at der er forskel på bivirkningsprofilerne eller bivirkningsbyrden.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Patienter, som fik rituximab, er underbehandlet, fordi de ikke får gentaget behandling med rituximab efter 6 måneder i modsætning til dansk klinisk praksis og internationale guidelines (se afsnit 2.3.3). Medicinrådet har derfor kun rapporteret resultater for effektmål ved uge 52 for subgruppen af patienter, der modtog cyclophosphamid som induktionsbehandling.

Patienter, som indgik i studiet, kunne have modtaget højdosis glukokortikoid frem til 4 uger inden studiestart, så længe behandlingen var aftrappet til 20 mg/dag inden studiestart og til 0 mg/dag inden udgangen af studiets uge 4. Det er muligt, at det har betydning for opnåelse af remission. Dog er effekten af glukokortikoid kortvarig, og det er ikke sandsynligt, at det har indflydelse på remission ved uge 26 og 52.

Det er usikkert, om avacopan er i stand til at reducere de langtidsbivirkninger, som er forbundet med længerevarende brug af glukokortikoid.



## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved tillægsbehandling med avacopan sammenlignet med tillægsbehandling med prednisolon til behandling af patienter med AAV. Ansøger har primært baseret analysen på data fra ITT-populationen i ADVOCATE-studiet, som er beskrevet i afsnit 2.4.

Medicinerådet finder jf. afsnit 2.4, at der ikke er en klinisk betydende forskel på de effektmål, som er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, og at de målte numeriske forskelle er behæftet med væsentlig usikkerhed. Derfor udfører Medicinerådet i stedet en simplificeret analyse, hvori effekter og sikkerhed antages at være sammenlignelige, og den sundhedsøkonomiske analyse dermed primært opgør omkostninger ved behandlingerne.

### 3.1 Analyseperspektiv

Medicinerådet udfører en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med tillægsbehandling med hhv. avacopan og prednisolon.

Medicinerådet udfører en analyse med en tidshorisont på 52 uger, svarende til én induktionsbehandling med avacopan. I dansk klinisk praksis vurderer Medicinerådet, at avacopan kan gives som induktionsbehandling flere gange, i tilfælde hvor patienter har effekt af behandlingen, men oplever relaps efter endt induktionsbehandling. Jf. Medicinerådets Metodevejledning benytter Medicinerådet et begrænset samfundsperspektiv.

### 3.2 Model

Medicinerådet anvender ansøgers model, men ekskluderer effektforskelle mellem behandlingsarmene i ansøgers oprindelige model, herunder forskel i helbredsrelateret livskvalitet og dødelighed. Dermed baseres omkostningsminimeringsanalysen på en Markov-model, hvori behandlingsophør inkluderes. Modellen inkluderer sundhedsstadierne "aktiv sygdom", "remission", "relaps", "*end-stage renal disease*" og "død". Herunder ses flere remissions- og relapsstadier, da disse kan forekomme skiftevis flere gange.

#### 3.2.1 Transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne mellem "aktiv sygdom", "remission" og "relaps" stammer fra ADVOCATE-studiet, hvor transitionssandsynligheder målt for patienter, som modtog avacopan, er brugt til begge behandlingsarme af Medicinerådet, mens transitionssandsynligheder til *end-stage renal disease* stammer fra et studie af Robson et al. [25]. Transitionssandsynligheden fra *end-stage renal disease* til død er beregnet af ansøger på baggrund af data fra det Svenske Nyreregister, mens



transitionssandsynligheder fra øvrige stadier til død er baseret på et studie af Wallace et al. [26].

Medicinerådet ændrer alle effektforskelle antaget af ansøger vedrørende transitionssandsynligheder, så effekten er ens for de to behandlingsarme, og bruger i øvrigt ansøgers antagelser og metodiske fremgangsmåde vedrørende transitionssandsynligheder.

### 3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinerådet udelukkende lægemiddelomkostninger. Administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, patientomkostninger og omkostninger til efterfølgende behandling inkluderes ikke, da disse forventes at være sammenlignelige ved tillægsbehandling med hhv. avacopan og prednisolon. Bivirkningsomkostninger inkluderes ligeledes ikke, da det jf. afsnit 2.5 ikke har været muligt at påvise en forskel i bivirkningsprofilen og bivirkningsbyrden mellem de to behandlingsarme på kort sigt.

#### 3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for avacopan og baggrundsbehandling med cyclophosphamid/rituximab er beskrevet i afsnit 2.3.2, hvor IV-administration af cyclophosphamid er benyttet i ansøgers sundhedsøkonomiske hovedanalyse. Ansøger antager, at fordelingen mellem patienter, som modtager behandling med hhv. cyclophosphamid og rituximab, er ligelig. Ansøger har på baggrund af data fra ADVOCATE-studiet antaget en compliance på 86,4 % for avacopan og 98,4 % for 5 mg prednisolon. For 25 mg prednisolon antages 90 % compliance og 100 % for cyclophosphamid, rituximab og azathiopin.

Lægemiddelpild er inkluderet, men har ikke relevans for analysen, da det kun vil være lægemiddelpild ved behandling med prednisolon, som differentierer ved sammenligning af de to behandlingsarme. Grundet den lave pris på prednisolon har dette minimal betydning for analysens resultat.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers doseringsestimater og estimater for compliance. Samtidig godtages antagelsen om, at al cyclophosphamid-behandling foregår ved IV-administration, på trods af at Medicinerådet ikke forventer, at dette vil være tilfældet i dansk klinisk praksis. Der er dog minimale forskelle i omkostningerne til de to administrationsveje, hvorfor dette ikke har relevant betydning for analysens samlede resultat.

Ansøgers fordeling af patienter i behandling med hhv. cyclophosphamid og rituximab anvendes, da fordelingen i dansk klinisk praksis varierer fra region til region, hvormed en ligelig fordeling mellem de to behandlinger vurderes at være repræsentativ.

Medicinerådet udskifter lægemiddelpriser fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14.



**Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyse (11/2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Reference
Avacopan	10 mg	180 stk.	■	Ansøger
Cyclophosphamid (IV)	200 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Azathiopin	50 mg	100 stk.	■	Amgros
Prednisolon	25 mg	100 stk.	■	Amgros

### 3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Der er udført ændringer i den metodiske tilgang og i antagelser anvendt af ansøger, da der jf. afsnit 2.4 ikke ses en klinisk relevant forskel i effekt ved sammenligning af de to behandlingsarme. Dermed er den overordnede analytiske tilgang ændret, således at Medicinrådet har udført en omkostningsminimeringsanalyse i stedet for at benytte ansøgers cost-utility-analyse.

### 3.5 Resultater

#### 3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse viser, at tillægsbehandling med avacopan giver en meromkostning på ca. ■ DKK pr. patient over en periode på 1 år sammenlignet med prednison til behandling af ANCA-associeret vaskulitis. Analysens samlede resultater fremgår af Tabel 15.

**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Avacopan	Prednisolon	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■ DKK	■ DKK	■ DKK
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: 521.147	Beregnet med SAIP: ■ DKK

#### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ansøger har oprindeligt indsendt en række følsomhedsanalyser relateret til cost-utility-analysen. Disse er ikke inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse, idet de ikke er relevante for den forsimplede analyse, som udføres af Medicinrådet.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer det samlede antal incidente og prævalente danske AAV-patienter på baggrund af indberetninger til Landspatientregisteret i perioden 2019-2021. Ansøger har antaget, at 30 % af det samlede antal incidente patienter med AAV ikke kan behandles med avacopan, da disse er børn, har mild sygdom, refraktær sygdom eller meget alvorlig sygdom. Dernæst antager ansøger, at 50 % af prævalente patienter vil opleve relaps over en 5-årig periode efter diagnose, hvilket svarer til ca. 10 % af den samlede relevante patientgruppe årligt. Sidst forventer ansøger ved anbefaling en markedsandel på 38 % i år 1 og 70 % i efterfølgende år. Ansøger estimerer dermed samlet set, at 130 patienter vil få avacopan i år 1, mens 275 patienter vil få avacopan i år 5.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser til at beregne, hvor mange patienter der er kandidater til behandlingen jf. indikationen, hvorved det estimeres, at 344 patienter i år 1 og 392 patienter i år 5 vil være relevante for analysen. Medicinerådet vurderer, at avacopan i dansk klinisk praksis kan være relevant hos udvalgte patienter, hvor der er et vedvarende behov for prednisolon for at holde sygdommen under kontrol, og hos patienter, der har uacceptable bivirkninger af prednisolon-behandlingen. Det skyldes, at avacopan ikke vurderes at være mere effektivt til at opnå og fastholde remission end prednisolon.

Medicinerådet vurderer, at 20 patienter vil blive behandlet med avacopan årligt. Antallet af patienter ses i Tabel 16.

**Tabel 16. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Avacopan	20	20	20	20	20
Prednisolon	324	336	348	360	372
<b>Anbefales ikke</b>					
Avacopan	0	0	0	0	0
Prednisolon	344	356	368	380	392

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med estimatet for antal patienter, som vil blive behandlet med avacopan, hvorfor Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvori 50 patienter behandles med avacopan om året.





## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af avacopan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 17.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne 10,4 mio. DKK i år 5.

**Tabel 17. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

### 4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenser

Ved samme antagelser som i Medicinerådets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med en antagelse om, at 50 patienter vil blive behandlet med avacopan årligt, vil budgetkonsekvenserne i år 5 være ca. ■■■ mio. DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 18.

**Tabel 18. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved 50 patienter, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



## 5. Diskussion

Medicinrådet vurderer, at avacopan som tillægsbehandling til induktionsbehandling med cyclophosphamid eller rituximab kan nedbringe behovet for glukokortikoid hos patienter med AAV.

Det reducerede forbrug af glukokortikoid ved behandling med avacopan blev afspejlet i de reducerede bivirkninger relateret til glukokortikoid for avacopan vs. prednison (reducerede GTI-scorer). Størstedelen af patienterne, som var randomiseret til avacopan i ADVOCATE, havde dog fortsat brug for supplerende behandling med prednison. Patienter, som får længerevarende behandling med glukokortikoid, oplever betydelige langsigtede bivirkninger som diabetes, hjerte-kar-sygdom og osteoporose. Det er usikkert, om og i hvilken grad behandling med avacopan kan reducere de langsigtede bivirkninger.

En væsentlig usikkerhed i det kliniske studie er, at patienter, som fik rituximab som en del af induktionsbehandlingen, er underbehandlet, fordi de ikke får gentaget behandling med rituximab efter 6 måneder i modsætning til dansk klinisk praksis og internationale guidelines. Medicinrådet har derfor kun medtaget resultater for uge 52 for den subpopulation af patienter i studiet, som modtog cyclophosphamid som en del af induktionsbehandlingen, og ikke for ITT-populationen.

En yderligere usikkerhed i det kliniske studie er den dosis af glukokortikoid, som patienter i begge studiearme kan have modtaget inden indtrædelse i studiet. Studiet har ikke belyst, hvilken betydning det har for opnåelse af remission eller for reduktion i glukokortikoid-relaterede bivirkninger.

Grundet usikkerhed og mangel på statistisk og klinisk relevans af effektforbedringer ved sammenligning af avacopan og prednison vurderer Medicinrådet, at en forsimplet sundhedsøkonomisk analyse er mest passende. Medicinrådet bemærker dog, at den mulige langvarige reduktion i bivirkninger ikke bliver indfanget i den sundhedsøkonomiske model, og Medicinrådet vurderer, at der kan være en økonomisk gevinst ved at reducere langtidsbivirkningerne. Derfor kan effekten af behandling med avacopan være underestimeret, mens omkostningerne kan være overestimeret.



## 6. Referencer

1. Nelveg-kristensen KE, Szpirt W, Carlson N, McClure M, Jayne D, Dieperink H, et al. Increasing incidence and improved survival in ANCA-associated vasculitis — a Danish nationwide study. 2022;63–71.
2. European Medicines Agency (EMA). Tavneos - produktresumé.
3. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461–9.
4. Dansk Reumatologisk Selskab. NBV- Antineutrofil cytoplasmisk antistof-associeret vaskulitis (AAV) [internet]. 2015 [citeret 24. november 2022]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/anca-associeret-vaskulit/>
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
6. sundhed.dk. Mikroskopisk polyangiitis [internet]. 2022 [citeret 15. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrige-sygdomme/mikroskopisk-polyangiitis/>
7. sundhed.dk. Granulomatose med polyangiitis (Wegener) [internet]. 2022 [citeret 15. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrige-sygdomme/granulomatose-med-polyangiitis-wegener/>
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1–276.
9. Flossmann O, Berden A, Groot K De, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis Correspondence to. 2011;1–7.
10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488–98.
11. 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.
12. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener’s granulomatosis or



- microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(5):842–52.
13. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer.* 2002;100(1):82–5.
  14. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AGR, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100–5.
  15. 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.
  16. Biscetti F, Carbonella A, Parisi F, Bosello SL, Schiavon F, Padoan R, et al. The prognostic significance of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) with systemic vasculitis patients transferred to the intensive care unit (ICU). 2016;
  17. Dansk Reumatologisk Selskab. Antineutrofil cytoplasmisk antistof-associeret vaskulitis (AAV) [internet]. 2015 [citeret 17. februar 2022]. Tilgængelig fra: <https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/anca-associeret-vaskulit/>
  18. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;2015(February 2015):ard-2022-223764.
  19. European Medicines Agency (EMA). Tavneos - EPAR - Public Assessment Report. Bd. 31. 2022.
  20. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827–32.
  21. Luqmani RA, Brown D, Hall C, O'Donoghue J. CLINICAL EVALUATION OF SYSTEMIC VASCULITIS. 2018.
  22. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. 2017;543–6.
  23. Mcdowell PJ, Stone JH, Zhang Y, Honeyford K, Dunn L. Quantification of Glucocorticoid-Associated Morbidity in Severe Asthma Using the Glucocorticoid Toxicity Index. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;9(1):365-372.e5.
  24. Stone JH, Mcdowell PJ, Jayne DRW, Merkel PA, Robson J, Patel NJ, et al. The glucocorticoid toxicity index : Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152010.



25. 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.
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.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. reservelæge</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Karl Emil Nelveg-Kristensen <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. august 2023	Godkendt af Medicinrådet.



# 9. Bilag 1

## Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

**Version 3:** Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

### GLOSSARY AND SCORING FOR BVAS version 3

Major items are indicated in bold italics

#### Rules for scoring BVAS

1. Disease manifestations are scored **only when they are attributable to active vasculitis**. The manifestation should not be scored if there is reasonable evidence of another aetiology for the symptoms e.g. infection, drug reaction, other co-morbidity.
2. Tick "Persistent Disease" box if **all** the abnormalities are due to active (but not new or worse) vasculitis.
3. Specialist opinion, or the results of laboratory or imaging investigations will be required for some items. Excepting those circumstances, the whole form should be completed at the time of the consultation.
4. The bands of serum creatinine should be scored **only** on the first visit.
5. Items marked with an asterisk (\*) are not compatible with 'persistent' disease. These manifestations always suggest new or worse disease when due to active vasculitis.

Manifestation	Definition	Persistent	New / Worse
<b>1. General</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Myalgia	Pain in the muscles	1	1
Arthralgia or arthritis	Pain in the joints or joint inflammation	1	1
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	Documented oral / axillary temperature. If rectal temperature is measured, raise threshold to $38.5^{\circ}$ C	2	2
Weight Loss $\geq 2$ kg	Loss of dry body weight without dieting	2	2

<b>2. Cutaneous</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Infarct	Area of tissue necrosis or splinter haemorrhages	1	2
Purpura	Subcutaneous or submucosal haemorrhage in the absence of trauma	1	2
Ulcer	A disruption in the continuity of the skin	1	4
<b><i>Gangrene</i></b>	Extensive tissue necrosis	2	6
Other skin vasculitis	Livedo reticularis, subcutaneous nodules, erythema nodosum, etc	1	2

<b>3. Mucous Membranes / eyes</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Mouth ulcers / granulomata	Aphthous stomatitis, deep ulcers, strawberry gingival hyperplasia	1	2
Genital ulcers	Ulcers on the genitalia or perineum	1	1
Adnexal inflammation	Salivary or lacrimal gland inflammation.	2	4
Significant proptosis	$>2$ mm protrusion of the eyeball	2	4
<b><i>Scleritis / Episcleritis</i></b>	Inflammation of the sclera	1	2





Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	Inflammation of the conjunctiva, eyelids or cornea - but not due to sicca syndrome	1	1
Blurred vision	Deterioration of visual acuity from previous or baseline	2	3
Sudden visual loss*	Acute loss of vision	*	6
Uveitis	Inflammation of the uvea (iris, ciliary body, choroid)	2	6
<b>Retinal changes (vasculitis, thrombosis / exudate / haemorrhage)</b>	Sheathing of retinal vessels or evidence of retinal vasculitis on fluorescein angiography; thrombotic retinal arterial or venous occlusion; soft retinal exudate (exclude hard exudates) / retinal haemorrhage	2	6

<b>4. ENT</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	Bloody, mucopurulent, nasal secretion, light or dark brown crusts frequently obstructing the nose, nasal ulcers or granulomatous lesions observed on rhinoscopy	2	4
Paranasal sinus involvement	Tenderness or pain over paranasal sinuses (usually confirmed by imaging)	1	2
Subglottic stenosis	Stridor or hoarseness due to inflammation and narrowing of the subglottic area observed by laryngoscopy	3	6
Conductive hearing loss	Hearing loss due to middle ear involvement (usually confirmed by audiometry)	1	3
<b>Sensorineural hearing loss</b>	Hearing loss due to auditory nerve or cochlear damage (usually confirmed by audiometry)	2	6

<b>5. Chest</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Wheeze	Wheeze on clinical examination	1	2
Nodules or cavities*	New lesions detected on imaging	*	3
Pleural effusion / pleurisy	Pleural pain and/or friction rub on clinical assessment; radiologically confirmed pleural effusion.	2	4
Infiltrate	Detected on chest X-ray or CT scan	2	4
Endobronchial involvement	Endobronchial pseudotumor or ulcerative lesions. NB: smooth stenotic lesions to be included in VDI; subglottic lesions to be recorded in the ENT section.	2	4
<b>Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage</b>	Major pulmonary bleeding, with shifting pulmonary infiltrates	4	6
<b>Respiratory failure</b>	The need for artificial ventilation	4	6

<b>6. Cardiovascular</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Loss of pulses	Clinical absence of peripheral arterial pulsation in any limb	1	4
Valvular heart disease	Clinical or echo detection of aortic / mitral / pulmonary valve involvement	2	4
Pericarditis	Pericardial pain / friction rub on clinical assessment	1	3
Ischaemic cardiac pain	Typical clinical history of cardiac pain leading to myocardial infarction or angina.	2	4



Cardiomyopathy	Significant impairment of cardiac function due to poor ventricular wall motion confirmed on echocardiography	3	6
Congestive cardiac failure	Heart failure by history or clinical examination	3	6

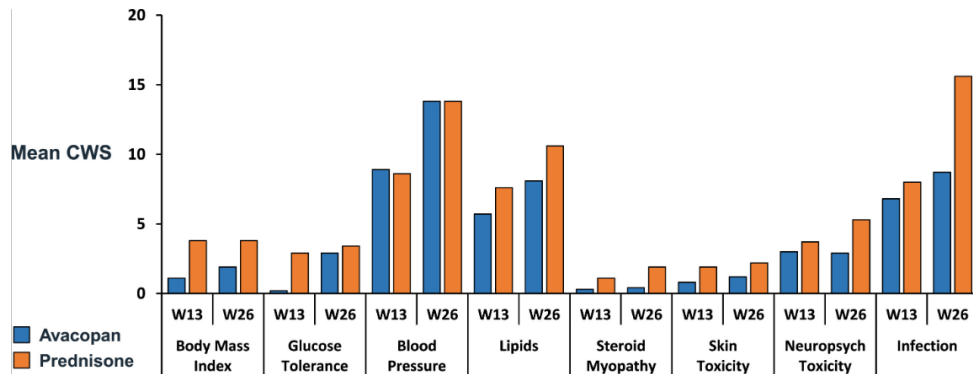
<b>7. Abdominal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
Peritonitis	Typical abdominal pain suggestive of peritoneal involvement	3	9
Bloody diarrhoea	Of recent onset	3	9
<b>Ischaemic abdominal pain</b>	Typical abdominal pain suggestive of bowel ischaemia, confirmed by imaging or surgery	2	6

<b>8. Renal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Hypertension	Diastolic >95 mm Hg	1	4
Proteinuria	>1+ on urinalysis or >0.2g/24 hours	2	4
Haematuria	'Moderate' on urinalysis or ≥10 RBC per high power field, usually accompanied by red cell casts	3	6
Serum creatinine 125-249 µmol/L	At first assessment only	2	4
Serum creatinine 250-499 µmol/L		3	6
Serum creatinine ≥500 µmol/L		4	8
>30% rise in creatinine or >25% fall in creatinine clearance *	Progressive worsening of renal function. Can be used at each assessment if the renal function has deteriorated from prior value	*	6

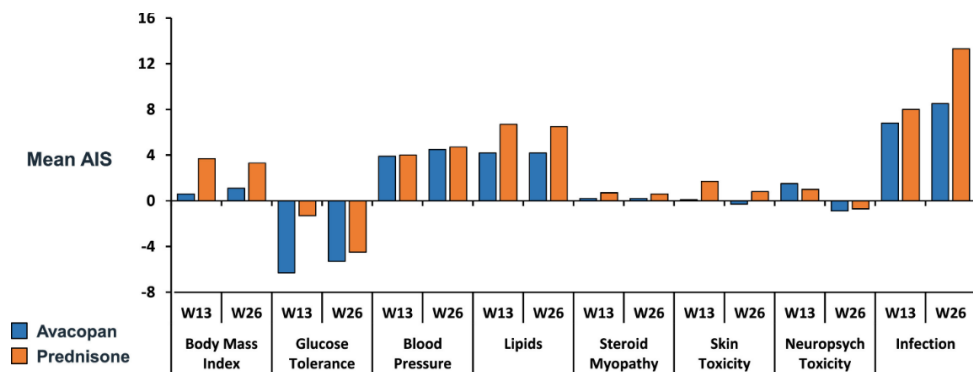
<b>9. Nervous system</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
Headache	Unaccustomed & persistent headache	1	1
<b>Meningitis</b>	Clinical evidence of meningism	1	3
Organic confusion	Impaired orientation, memory or other intellectual function in the absence of metabolic, psychiatric, pharmacological or toxic causes.	1	3
Seizures (not hypertensive)	Clinical or EEG evidence of aberrant electrical activity in the brain	3	9
<b>Stroke</b>	Focal neurological signs lasting >24 hours due to a CNS vascular event	3	9
<b>Spinal cord lesion</b>	Clinical or imaging evidence of spinal cord involvement	3	9
<b>Cranial nerve palsy</b>	Clinical evidence of cranial nerve palsy – score VIII nerve palsy as sensorineural hearing loss, do not score ocular palsies if they secondary to pressure effects	3	6
<b>Sensory peripheral neuropathy</b>	Objective sensory deficit in a non-dermatomal distribution	3	6
<b>Mononeuritis multiplex</b>	Single or multiple specific motor nerve palsies	3	9



## 10. Bilag 2



Figur 3. Cumulative Worsening Scores (CWS) for hvert GTI-domæne i ADVOCATE-studiet [23]



Figur 4. Aggregate Improvement Scores (AIS) for hvert GTI-domæne i ADVOCATE-studiet [23]

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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