

Medicinrådets vurdering
af obinutuzumab til
behandling af voksne med
aktiv lupus nefritis i klasse
III eller IV med eller uden
samtidig klasse V

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 246204

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Obinutuzumab (Gazyvaro)

Indikation Gazyvaro er, i kombination med mycophenolatmofetil (MMF), indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) i klasse III eller IV, med eller uden samtidig klasse V.

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode LN01FA03

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 16. april 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. februar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet obinutuzumab i kombination med mycofenolatmofetil (MMF) til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis i klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S.

Lupus nefritis

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk, autoimmun, fluktuerende sygdom, som opstår, når immunforsvaret danner antistoffer mod kroppens eget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen og aktiverer et inflammatorisk respons, som leder til vævs- og organskade. Lupus nefritis (LN) er en alvorlig manifestation af SLE, som involverer nyrerne. LN medfører øget risiko for morbiditet og død sammenlignet med øvrige manifestationer af SLE. Behandling er nødvendig for at forhindre progressivt tab af nyrefunktion, og udvikling af terminal nyreinsufficiens [1,2].

LN inddeles i 6 (I-VI) forskellige klasser (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society's klassifikationer) baseret på morfologiske ændringer i glomeruli. Ved LN-klasse I og II kan der påvises mindre ændringer i glomeruli, som oftest ikke er behandlingskrævende. Ved LN-klasse III, IV og V ses stigende grad af forandringer i nyrerne, som skyldes immunkompleksaflejring i glomeruli. Ved klasse V ses desuden nefrotoksisk proteinuri. Ved klasse VI ses arvævsdannelse i 90 % af glomeruli. Inddelingen er vejledende for behandlingen.

I Danmark er der ca. 214 prævalente patienter med LN-klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V) og ca. 27 nye patienter årligt. Forekomsten af sygdommen er højere hos kvinder end hos mænd, således er 76 % af patienter kvinder. Medianalderen for patienter er 42 år [3].

Obinutuzumab

Obinutuzumab (Gazyvaro) i kombination med mycophenolat mofetil (MMF) er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis i klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V.

Obinutuzumab er et monoklonalt IgG1-antistof, som binder til CD20-proteinkomplekser på overfladen af B-celler. Bindningen fører til celledød, og behandlingen medfører B-celledepletering.

Behandlingen gives intravenøst som en infusion på 1000 mg ved behandlingsopstart, i uge 2, uge 24, uge 26, uge 52 og herefter hver 6. måned. Behandlingen gives i tillæg til standardbehandling med MMF og glukokortikoid. Behandlingen kan fortsættes i tre år eller længere jf. EMAs produktresumé. I dansk klinisk praksis vil man seponere behandlingen efter et år, fordi der på nuværende tidspunkt kun er publiceret resultater



for et års behandling. REGENCY-studiet er igangværende, og det er muligt, at man vil fortsætte behandlingen i en længere periode, når der kommer resultater fra studiet for dette, og når der er opnået erfaring med behandlingen.

Nuværende behandling i Danmark

Målet for behandlingen er at bevare nyrefunktionen ved at reducere inflammationen, som forårsager skade i nyrerne og øvrige organer, samt at forebygge relaps.

For at opnå sygdomsremission behandles patienter med LN-klasse III, IV og V med immunsupprimerende induktionsbehandling bestående af cyclophosphamid (500 mg intravenøs behandling hver 14. dag til en samlet kumulativ dosis på 3 g) eller MMF (2 g/dag, der øges over 14 dage til 3 g/dag, hvis det tolereres). Behandlingerne er lige effektive. Samtidig med cyclophosphamid eller MMF gives prednisolon (i.v. methylprednisolon 0,5 g i 3 dage fulgt af tablet prednisolon 0,5 mg/kg/dag). Der stiles mod en prednisolondosis på ≤ 10 mg ved måned 4-6 [4]. Når induktionsbehandlingen er opstartet, opstartes også behandling med hydroxychloroquin (400 mg pr. dag). Når remission er opnået forsætter alle patienter med behandling med MMF og i nogle tilfælde prednisolon i mindst tre år. Hydroxychloroquin fortsættes livslangt [4]. Patienter, som har relaps, behandles med samme induktionsbehandling som ved nyopstået LN. Omkring 50 % af patienterne opnår tilstrækkeligt respons på behandlingen indenfor et år.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af obinutuzumab sammenlignet med placebo til behandling af LN er undersøgt i det direkte sammenlignende fase III-studie REGENCY, hvor behandlingerne blev givet som tillæg til induktionsbehandling med MMF og prednison. Studiet er planlagt til at vare 4 år, og vurderingen er baseret på data opgjort frem til uge 76.

Patienterne i studiet var voksne med aktiv lupus nefritis klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V. Størstedelen af patienterne var kvinder, og gennemsnitsalderen var 33 år. Patienterne havde forhøjet protein:kreatinin-ratio i urinen ved indtrædelse i studiet. Ratioen var i gennemsnit 3,1-3,5 i de to arme, hvilket indikerer svær proteinuri (nefrotoksisk niveau).

Efter 76 uger havde 46 % af patienter i obinutuzumab-armen og 33 % af patienter i placeboarmen opnået komplet nyrerespons (forskel: 13 % (95 % CI: 2 %; 25 %)). Komplet nyrerespons som var defineret ved at protein:kreatinin-ratioen i urinen var reduceret til 0,5 g/g, at eGFR var ≥ 85 % af baselinemålingen og uden mellemkommende hændelser (brug af rescue-behandling, tidligt behandlingsophør, behandlingssvigt (defineret ved vedvarende signifikant forværring af protein:kreatinin-ratio i urinen eller af eGFR efter uge 24, kronisk nyresvigt eller behov for dialyse)). Grænsen for protein:kreatinin-ratio i urinen på under 0,5 g/g ved 76 uger er en klinisk relevant grænse, som er i overensstemmelse med internationale retningslinjer. Langtidsstudier har vist, at reduktion af proteinuri indenfor 12 måneder er prædikator for nyresundhed efter 10 år [5]. Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab er effektivt til at opnå remission sammenlignet med MMF og glukokortikoid alene.



Mellem uge 24 og 76 i studiet oplevede 11 % af patienter i obinutuzumab-armen relaps i nyrerne sammenlignet med 23,5 % i placeboarmen. Forebyggelse af relaps er vigtigt ved behandling af LN, fordi patienterne risikerer at miste nyrefunktion, hver gang sygdommen blusser op. Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab er effektivt til at forebygge relaps i studieperioden, men det er usikkert om effekten varer ved ud over 76 uger ved fortsat behandling eller behandlingsophør.

Der var en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser hos patienter, som fik tillæg af obinutuzumab til induktionsbehandlingen sammenlignet med placebo i tillæg til induktionsbehandlingen (32 % vs. 18 %). De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var hændelser relateret til covid-19-infektioner, urinvejsinfektioner, lungebetændelse og mave-tarm-infektioner. Herudover sås tilfælde af alvorlig neutropeni hos patienter som fik obinutuzumab. De alvorlige uønskede hændelser i studiet var reversible, og var ikke persisterende ved 76 uger.

Der var tre dødsfald i obinutuzumab-armen, to som følge af covid-19-lungebetændelse og ét som følge af nefrotisk syndrom. Der var ét dødsfald i placeboarmen indenfor 76 uger som følge af covid-19. Det er sandsynligt, at hyppigheden af alvorlige bivirkninger i studiet var påvirket af, at studiet blev foretaget under covid-19-pandemien, før vacciner mod covid-19 var tilgængelige, og at man vil se færre alvorlige infektioner i fravær af covid-19.

Set i lyset af sygdommens alvorlighed vurderer Medicinrådet, at bivirkningerne, som behandlingen kan medføre, er acceptable.

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab som tillæg til induktionsbehandling med MMF og glukokortikoid er effektivt til at opnå remission hos patienter med LN sammenlignet med MMF og glukokortikoid alene. Det er usikkert, om behandlingens effekt opretholdes efter 76 uger.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af obinutuzumab i tillæg til MMF+prednison til behandling af patienter med lupus nefritis af klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes behandlingsspecifikke data fra REGENCY-studiet for sandsynligheden for at opnå partielt og komplet nyterespons samt observerede transitioner for patienterne mellem grupperingerne aktiv sygdom, partielt nyterespons og komplet nyterespons ved 76. uge i helbredsstadierne CKD 1-3b. Ved aktiv sygdom *efter* CKD 1-3b anvendes eksterne kilder til at bestemme patienternes bevægelser i modellens sene helbredsstadier.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem obinutuzumab + MMF+prednison og MMF+prednison er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,1 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.



Den estimerede ICER er drevet af lægemiddelomkostninger og QALY-gevinsten. QALY-gevinsten er drevet af levetidsgevinsten og levetidsgevinsten er særlig sensitiv overfor antagelser vedr. effektvarighed af obinutuzumab efter behandlingsophør samt transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom.

Resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed, som overvejende vedrører antagelser om behandlingseffekt af obinutuzumab efter behandlingsophør samt datagrundlaget for transitionssandsynligheder mellem helbredsstadier.

Usikkerheden vedrørende behandlingseffekten af obinutuzumab efter behandlingsophør er af væsentlig betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Den kliniske evidens fra REGENCY er begrænset til opfølgning frem til uge 76, og det er derfor usikkert, hvor længe effekten opretholdes efter behandlingsophør. Medicinrådet har inddraget fase II-studiet NOBILITY, hvor effekten af obinutuzumab ses bevaret frem til uge 104, som grundlag for at antage en vedvarende effekt af obinutuzumab efter behandlingsstop, som gradvist aftager. Der er dog endnu væsentlig usikkerhed forbundet med både varigheden af effekt og tidspunktet for, hvornår effekten ophører. Medicinrådet har derfor udført følsomhedsanalyser, hvor disse antagelser varieres, hvormed den estimerede ICER ligger i intervallet [redacted] DKK pr. QALY.

Usikkerhederne knyttet til transitionssandsynlighederne gælder særligt transitionssandsynlighederne fra CKD 1–3b aktiv sygdom baseret på REGENCY-studiet og for de senere sygdomsstadier baseret på eksterne kilder (Sugrue et al., 2019 [6]). For CKD 1–3b aktiv sygdom afspejler transitionssandsynlighederne i begrænset omfang, at patienter i klinisk praksis ofte opnår respons tidligt i forløbet, mens anvendelsen af Sugrue et al. (2019) til de senere stadier er forbundet med usikkerhed relateret til overførbarehed. Medicinrådet har forsøgt at belyse usikkerhederne gennem følsomhedsanalyser, hvor transitionsanalyserne varieres, hvormed den estimerede ICER ligger i intervallet [redacted] DKK pr. QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Obinutuzumab +MMF+prednisolon	MMF+prednisolon	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	17,1	17,0	0,14
Totale QALY	13,9	13,8	0,11
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 584.417	Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 707.295	Beregnet med SAIP: [redacted]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Lupus nefritis.....	13
1.3	Obinutuzumab	15
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Sundhedsøkonomisk model.....	17
2.1	Analysetype.....	17
2.2	Grundantagelser	17
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	18
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	18
3.	Effekt og sikkerhed	22
3.1	Litteratursøgning.....	22
3.2	Kliniske studier	22
3.2.1	REGENCY	22
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
3.3.1	Population.....	26
3.3.2	Intervention	29
3.3.3	Komparator	30
3.3.4	Induktionsbehandling	30
3.3.5	Effektmål	31
3.4	Sammenligning af effekt	32
3.4.1	Analysemetode	32
3.4.2	Oversigt over effektestimater	33
3.4.3	Nyrerespons.....	34
3.4.4	Proteinurirespons	37
3.4.5	Relaps i nyrene	37
3.4.6	Gennemsnitlige ændring i eGFR ved uge 76.....	38
3.4.7	Forbrug af glukokortikoid	39
3.4.8	Ændring i FACIT-Fatigue fra baseline til uge 76	39
3.4.9	Nyrerelaterede hændelser eller død fra baseline til uge 76	40
3.4.10	Total perifert B-celle (CD19)-tal	40
3.5	Sammenligning af sikkerhed	40
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	43
4.	Fremskrivning af patientbevægelser.....	44
4.1	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	44
4.1.1	Transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b aktiv sygdom	47
4.1.2	Transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b partiel nyrrerespons og CKD 1-3b komplet nyrrerespons	49
4.1.3	Transitionssandsynligheder fra CKD 4 aktiv sygdom	50



4.1.4	Transitionssandsynligheder fra CKD 5 dialyse	51
4.1.5	Transitionssandsynligheder fra CKD 5 transplantation.....	51
4.2	Mortalitet.....	52
4.3	Samlet oversigt over transitionssandsynligheder mellem modellens 7 helbredsstadier	53
4.4	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	54
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	58
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	58
5.1.1	Eksterne kilder	59
5.1.2	EQ-5D-5L fra REGENCY.....	59
5.1.2.1	EQ-5D-5L og studiedesign.....	59
5.1.2.2	Dataindsamling	60
5.1.2.3	Resultater	62
5.1.3	EQ-5D-3L fra NICE TA882	63
5.1.3.1	Instrument og studiedesign	63
5.1.3.2	Dataindsamling	64
5.1.3.3	Resultater	64
5.1.4	EQ-5D-3L fra Eriksson et al. (2017)	65
5.1.4.1	Instrument og studiedesign	65
5.1.4.2	Dataindsamling	66
5.1.4.3	Resultater	66
5.1.5	Medicinrådets vurdering af instrumenter for HRQoL.....	66
5.2	Nytteværdier.....	68
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	68
5.2.2	Beregning af nytteværdier	68
5.2.3	Resultater for nytteværdier	69
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	71
6.	Omkostninger	73
6.1	Lægemiddelomkostninger	73
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	74
6.2	Hospitalsomkostninger	75
6.2.1	Administrationsomkostninger	75
6.2.2	Sygdomshåndtering	75
6.2.3	Uønskede hændelser	88
6.3	Patientomkostninger	89
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	91
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	92
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	92
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	93



9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	99
10.	Budgetkonsekvenser	100
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	100
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	101
11.	Referencer	103
12.	Sammensætning af fagudvalg	106
13.	Versionslog	107
14.	Bilag	108
14.1	Sikkerhed	108
14.2	Sygdomshåndtering	112



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 107.



Begreber og forkortelser

ACE:	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ANA:	Antinukleare antistoffer
ANCOV A:	<i>Analysis of covariance model</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CKD:	Kronisk nyresygdom (<i>Chronic kidney disease</i>)
CRR:	Komplet nyrerespons (<i>complete renal response</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ERA- EDTA:	<i>The European Renal Association/European Dialysis Transplantation Association</i>
EULAR:	<i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FACIT- F:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationsrate
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
I.v.:	intravenøs
LN:	Lupus nefritis
MMF:	Mycophenolat mofetil
OR:	Odds ratio
PDS:	Prednison
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PP:	<i>Per protocol</i>
p.o.:	Per oral
PRR:	Partielt nyrerespons (<i>partial renal response</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelser (<i>serious adverse event</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse (<i>standard deviation</i>)
SE:	Standardfejl (<i>standard error</i>)
SGLT2:	Sodium Glucose Cotransporter 2
SLE:	Systemisk lupus erythematosus
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet obinutizumab i kombination med mycofenolatmofetil (MMF) til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) i klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 4. december 2025.

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

1.2 Lupus nefritis

Lupus nefritis er en alvorlig manifestation af sygdommen systemisk lupus erythematosus (SLE), som involverer nyrerne. SLE opstår, når immunforsvaret danner antistoffer mod kroppens eget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen. Det sker, fordi debris fra apoptotiske eller ødelagte celler ikke fjernes i tilstrækkelig grad, og DNA og proteinkomplekser fra cellekernen agerer som antigener for immunforsvaret. T- og B-celler aktiveres, og det leder til dannelse af autoantistoffer. Antistofferne binder til dobbeltstrenget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen og danner immunkomplekser, som aktiverer et inflammatorisk respons og leder til vævs- og organskade. Ved SLE er flere organer i kroppen involveret, og ved LN er der alvorlig nyrepåvirkning [1,2].

Man har identificeret en række gener, som man mener spiller en rolle for udviklingen af SLE og LN, men den genetiske baggrund og betydningen af de enkelte gener er endnu ikke fuldt forstået. Herudover mener man, at miljømæssige faktorer også spiller ind i udviklingen af sygdommen [2].

SLE er en kronisk, autoimmun, fluktuerende sygdom med et varieret og sammensat sygdomsbillede [7,8]. Tidlige, uspecifikke symptomer kan blandt andet være træthed og udmattelse, sår i munden, ledsmerter, hævede lymfeknuder og brystmerter [7]. Patienter kan også have symptomer fra hjerte-kar-systemet (hjertehindebetændelse eller væske i hjertesækken), lungerne (væske i lungehinderne), mave-tarmsystemet (nedsat appetit og vægttab), hæmatologiske symptomer (nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader, nedsat antal røde blodlegemer), lav komplement (C3 og/eller C4) eller symptomer fra nervesystemet (hovedpine, svimmelhed, epileptiske anfald, lammelser, hjernenerveudfald, nervesmerter, delirium og psykose) [6,8,9].



Ved behandling vil sygdommen hos nogle patienter gå i ro efter en årrække, hvorefter patienterne ikke længere har symptomer. Sygdommen kan dog hos nogle patienter blusse op på ny flere gange i løbet af patienternes levetid. Patienter med SLE har ofte komorbiditet, som løbende udvikler sig og bliver mere betydelig med alderen. LN opstår typisk mellem 3 og 5 år efter, at SLE er opstået, og påvises ved en stigning i serumkreatinin og protein i urinen hos patienter, der er diagnosticeret med SLE. LN medfører øget risiko for morbiditet og død sammenlignet med øvrige manifestationer af SLE. Behandling er nødvendig for at forhindre progressivt tab af nyrefunktion, og at patienten udvikler terminal nyreinsufficiens [1,2].

LN inddeles i 6 (I-VI) forskellige klasser (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Societys klassifikationer*) baseret på morfologiske ændringer i glomeruli som påvises ved mikroskopi af nyrebiopsi:

- Ved LN-klasse I fremstår glomeruli normale ved lysmikroskopi, men aflejringer af immunkomplekser i det mesangiale rum kan påvises ved immunfluorescensmikroskopi.
- Ved LN-klasse II kan forandringer i glomeruli påvises ved lysmikroskopi, og aflejringer af immunkomplekser i det mesangiale rum kan påvises ved immunfluorescensmikroskopi.
- Klasse III er fokal LN, hvor aflejringer af immunkomplekser kan ses i det mesangiale, subendotheliale og/eller subepitheliale rum ved immunfluorescensmikroskopi.
- Ved klasse IV kan immunkompleksaflejringer påvises i de samme områder af glomeruli som ved klasse III. Læsionerne kan være segmentale og involvere mindre end 50 % af glomeruli, eller globale og involvere mere end 50 % af glomeruli.
- Klasse V er membranøs LN, hvor immunkompleksaflejringer kan påvises i det mesangiale og subepitheliale rum. Kapillærer er fortykkede på grund af subepitheliale immunkompleksaflejringer. Ved klasse V ses nefrotoksisk proteinuri.
- Ved klasse VI er der arvævsdannelse i mere end 90 % af glomeruli.

LN-klasse III og IV har en dårligere renal prognose end klasse I, II og V. Efter 15 år har 10-30 % af patienter med klasse III og IV udviklet terminal nyreinsufficiens. Inddelingen er vejledende for behandlingen [4].

Et registerstudie har undersøgt forekomsten af LN i Danmark mellem 1995 og 2011. I alt var 267 patienter diagnosticeret med LN i 2011. Studiet viste en årlig incidensrate i Danmark på 0,45 (95 % CI: 0,38; 0,53) pr. 100.000 personer og en prævalens på 6,4 (95% CI 5,7; 7,2) pr. 100.000 personer. Medianalderen var 42 år, og 76 % af patienterne var kvinder [3].

Virksomheden anvender data fra Danmarks Statistik til at beregne den nuværende prævalens og incidens til hhv. 384 og 27 patienter i 2025. Obinutuzumab er indiceret til patienter med aktiv LN af klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V, og virksomheden antager, at disse patienter udgør 80 % af populationen [11] og baseret på tal fra Danmarks Statistik, at 79 % af patienterne er voksne. Virksomheden antager, at 30 % vil få behandling med obinutuzumab, hvis lægemidlet anbefales, svarende til 5 nye



patienter hvert år. Virksomheden antager samtidig, at 5-10 % af eksisterende patienter, svarende til ca. 12-24 patienter, vil få behandlingen i forbindelse med relaps af LN.

1.3 Obinutuzumab

Obinutuzumab (Gazyvaro) i kombination med mycofenolatmofetil er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis i klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V.

Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt, humaniseret og glycomanipuleret type II IgG1-antistof, som binder til CD20-proteinkomplekser på overfladen af B-celler. Antistofbindingen inducerer antistofafhængig cellulær toksicitet, cellulær fagocytose ved rekruttering af immuneffektor-celler, direkte celledød og desuden en mild grad af komplementafhængig cytotoxicitet. Tilsammen medfører behandlingen B-celledepletering [12]. Herved reduceres produktionen af autoantistoffer, og det inflammatoriske respons, som er årsag til sygdommen, reduceres.

Behandlingen gives intravenøst som en infusion på 1000 mg ved behandlingsopstart, i uge 2, uge 24, uge 26, og herefter gives en dosis hver 6. måned. Behandlingen gives i tillæg til standardbehandling med mycofenolatmofetil og glukokortikoid (se afsnit 1.4). Produktresuméet angiver, at patientens tilstand og respons skal evalueres ved uge 76 og derefter, men angiver ingen grænse for, hvor længe behandlingen kan fortsætte [12]. Medicinrådet vurderer, at man vil seponere behandlingen efter doseringen i uge 52, fordi der på nuværende tidspunkt ikke er publiceret data for behandlingens effekt ved behandling udover 52 uger. Behandling med MMF, glukokortikoid og hydroxychloroquin fortsættes som vedligeholdelsesbehandling.

Obinutuzumab har følgende andre indikationer (status for anbefaling af Medicinrådet):

- Kronisk lymfatisk leukæmi: i kombination med enten venetoclax (anbefalet), chlorambucil (anbefalet) eller acalabrutinib (ikke anbefalet).
- Follikulært lymfom: i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab-vedligeholdelsesbehandling (ikke anbefalet).
- I kombination med bendamustin efterfulgt af obinutuzumab-vedligeholdelsesbehandling, indiceret til behandling af patienter med follikulært lymfom, som ikke havde responderet på eller som progredierede under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et behandlingsregime indeholdende rituximab (ikke behandlet i Medicinrådet)

Obinutuzumab er ikke et *orphan drug* og har ikke været igennem *accelerated assessment* hos EMA.

1.4 Nuværende behandling

Målet for behandlingen er at bevare nyrefunktionen, reducere sygdomsaktivitet og forebygge relaps. Behandlingen afhænger af typen af lupus glomerulonefritis (klasse I-VI) [4].



De kliniske mål for behandlingen er således komplet renal remission med albumin:creatinin ratio i urinen < 30 mg/g og normal/nærmormal nyrefunktion samt immunologisk remission (normalisering af anti-DNA, komplementfaktorer, CRP). Partiel remission defineres som reduktion af albuminurien til < 50 % af udgangsniveauet og i tilfælde af nefrotisk niveau ved debut desuden reduktion til subnefrotisk niveau. Partiel remission skal gerne opnås inden 6 måneder og ikke senere end 12 måneder efter behandlingsstart [4]. Der vil næsten altid være behov for livslang kontrol med interval på op til 3-6 måneder.

Der er som regel ikke indikation for behandling af LN-klasse I og II, da der oftest ikke er tab af nyrefunktion over tid [4].

Induktionsbehandling

For at opnå sygdomsremission immunsupprimeres patienter med LN-klasse III og IV med cyclophosphamid eller mycofenolat mofetil som induktionsbehandling. Behandlingerne er lige effektive.

Cyclophosphamid gives som 500 mg intravenøs behandling (IV) hver 14. dag til en samlet kumulativ dosis på 3 g (6 doser) i løbet af 3 måneder. Mycofenolat mofetil (MMF) doseres med 2 g/dag (delt på 2-3 daglige doser), der øges over 14 dage til 3 g/dag, hvis det tolereres. Behandlingen fortsættes som vedligeholdelsesbehandling. Hvis der er tegn på svær nyrepåvirkning (f.eks. hastigt aftagende nyrefunktion, halvmåner eller fibrinoide nekroser) kan man vælge at give højere IV-dosis cyclophosphamid (0,75-1,0 g pr. måned i 6 måneder). Samtidig med cyclophosphamid eller MMF gives prednisolon (IV methylprednisolon 0,5 g i 3 dage fulgt af tablet prednisolon 0,5 mg/kg/dag. Der stiles mod prednisolondosis på ≤ 10 mg pr. dag ved måned 4-6. Ved klinisk svær sygdom kan man evt. starte med 0,7-1 mg/kg/dag IV) [4].

Alle patienter gives desuden hydroxychloroquin som basisbehandling (400 mg pr. dag) efter at induktionsbehandlingen er opstartet. Dosis halveres til patienter med eGFR < 30 ml/min.

Patienter, som har anti-fosfolipid-antistoffer behandles desuden med acetylsalicylsyre. Patienter, som har haft tilfælde af blodpropper (tromboemboli) gives antikoagulationsbehandling. Patienter med S-LDL-kolesterol $> 2,6$ mmol/l behandles desuden med kolesterolsænkende behandling. Dette kan også gives til patienter uden forhøjet kolesterol, for at reducere risikoen for kardiovaskulære events, som er forhøjet for patientgruppen. Patienter med LN-klasse V behandles som klasse III og IV med MMF. Ved klasse V kan ses nefrotoksisk proteinuri. Hvis denne ikke kan nedbringes tilstrækkeligt ved induktionsbehandlingen, kan behandlingen suppleres med en calcineurin-inhibitor (i dansk klinisk praksis anvendes oftest tacrolimus) [4].

Behandlingen i dansk klinisk praksis er i overensstemmelse med de internationale retningslinjer "KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis" [14] og "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update" [5].

Omkring 50 % af patienterne opnår tilstrækkeligt respons af behandlingen indenfor et år.



Vedligeholdelsesbehandling

Når remission er opnået, fortsættes behandling med MMF (1-2 g/dag) eller alternativt azathioprin (1-2 mg/kg/dag) i minimum 3 år. Ofte vil der være behov for at fortsætte immundæmpende behandling i længere tid. Dosis kan forsøges reduceret alt efter det kliniske forløb. Nogle patienter har behov for vedligeholdelsesbehandling med prednisolon i 2-3 år, oftest i en dosis på 5-7,5 mg/dag [4]. Behandling med hydroxychloroquin fortsættes livslangt.

Belimumab er et biologisk lægemiddel, som har indikation til behandling af patienter med aktiv lupus nefritis [15]. Belimumab anvendes ikke som induktionsbehandling i dansk klinisk praksis, men anvendes i få tilfælde som tillæg til vedligeholdelsesbehandlingen.

Relaps

Patienter, som har relaps, behandles med samme induktionsbehandling som ved nyopstået LN.

Refraktær sygdom

Evidensen for behandling ved refraktær sygdom er begrænset. Tacrolimus kan overvejes (0,06-0,1 mg/kg/dag), og rituximab har i case-studier også vist at kunne inducere remission [4]. I dag anvendes også belimumab til patienter med refraktær sygdom eller ved hyppige relaps.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med obinutuzumab i kombination med MMF + PDS sammenlignet med MMF + PDS.

Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Medicinerådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 32,9 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 99 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 6 måneder, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinerådets metodevejledning.



Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4.1) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Som det beskrives i afsnit 3.3.1 vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 42 år ved behandlingsopstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 32,9 år til 42 år. Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra REGENCY, hvor patienterne i gennemsnit var 32,9 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 3.2.1 forventer Medicinrådet ikke, at den højere alder påvirker overførbareheden af effektdata fra REGENCY til dansk klinisk praksis.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med aktiv lupus nefritis af klasse III, IV eller V fra head-to-head studiet REGENCY. REGENCY-studiet anvendes til at informere patienternes bevægelser indenfor modellens første stadier, se afsnit 4.1 og 5.2. For de senere sygdomsstadier (aktiv sygdom efter komplet nyrespons) baserer ansøger transitionssandsynlighederne på data fra Sugrue et al. (2019) og NICES Voclosporin rapport [15], se afsnit 4.1 og 5.2.

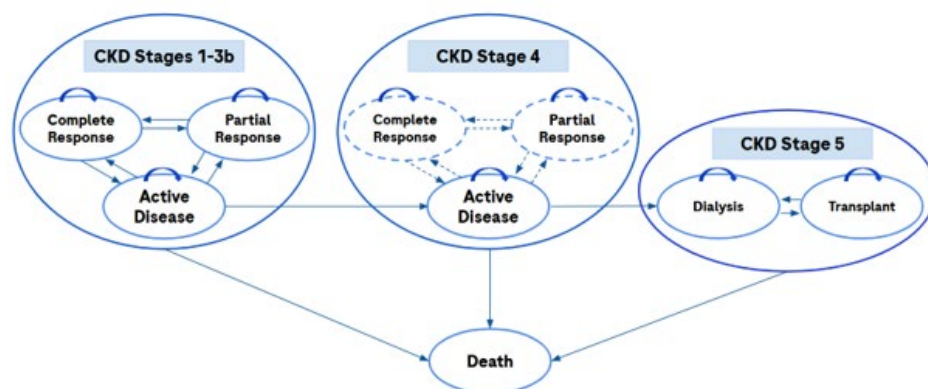
Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til datagrundlag.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov model med 7 gensidigt udelukkende helbredsstadier, hvor helbredsstadierne er struktureret omkring forskellige stadier af kronisk nyresygdom (chronic kidney disease: CKD):

I Figur 1 vises modellens struktur grafisk.



Figur 1. Modelstruktur



I Tabel 1 præsenteres en oversigt over modellens helbredsstadier og de mulige patientbevægelser. Transitionssandsynlighederne mellem helbredsstadierne beskrives i afsnit 4.1.

Tabel 1. Oversigt over modellens helbredsstadier

Helbredsstadie	Beskrivelse	Mulige patientbevægelser
CKD 1-3b <u>Aktiv sygdom</u>	Patienternes sygdom er i udbrud med et forhøjet proteinuri-niveau og et eGFR-niveau som er lavere end 85 % af baseline og faldende. Alle patienterne i modellen starter i CKD 1-3b aktiv sygdom og kan så opnå partiel eller komplet respons indenfor CKD 1-3b eller progrediere til CKD 4 aktiv sygdom.	Patienterne kan forblive i CKD 1-3b aktiv sygdom , opnå respons og bevæge sig til enten CKD 1-3b partiel nyrerespons eller CKD 1-3b komplet nyrerespons , eller de kan have en sygdomsforværring og progrediere til CKD 4 aktiv sygdom eller død.
CKD 1-3b <u>Partiel nyrerespons</u>	Der er en forbedring i sygdomsaktiviteten, men sygdommen er endnu ikke under kontrol.	Fra CKD 1-3b partiel nyrerespons er der fire mulige patientbevægelser: Patienterne kan forblive i CKD 1-3b partiel nyrerespons , opnå komplet nyrerespons (CKD 1-3b komplet nyrerespons), oplussen i deres sygdom (CKD 1-3b aktiv sygdom) eller død.
CKD 1-3b <u>Komplet nyrerespons</u>	Sygdommen er kendetegnet ved en lav risiko for oplussen i sygdommen og progression til CKD 4.	Fra CKD 1-3b komplet nyrerespons er der fire mulige patientbevægelser: Patienterne kan forblive i CKD 1-3b komplet nyrerespons , delvist miste respons (CKD 1-3b partiel nyrerespons), have yderligere oplussen i deres sygdom (CKD 1-3b aktiv sygdom) eller død.
CKD 4 <u>Aktiv sygdom</u>	Sygdommen er i udbrud med et forhøjet proteinuri-niveau og et eGFR-niveau som er lavere end 85 % af baseline og faldende. Delvist som følge af databegrænsninger kan patienterne i CKD 4 kun have aktiv sygdom og ikke partiel eller komplet nyrerespons.	Fra CKD 4 aktiv sygdom er der tre mulige patientbevægelser: Patienterne kan forblive i CKD 4 aktiv sygdom , have en forværring af deres sygdom med behov for dialyse (CKD 5 dialyse) eller død.



Helbredsstadie	Beskrivelse	Mulige patientbevægelser
CKD 5 <u>Dialyse</u>	Sygdommen er progredieret og patienterne har behov for dialyse. Helbredsstadiet er forbundet med betydelig sygdomsbyrde.	Fra CKD 5 dialyse er der tre mulige patientbevægelser: Patienterne kan forblive i CKD 5 dialyse , få en nyretransplantation (CKD 5 transplantation) eller dø.
CKD 5 <u>Transplantation</u>	Patienterne har modtaget en nyretransplantation. Efter transplantation opnås ofte en betydelig forbedring i nyrefunktion og livskvalitet, men der er fortsat risiko for komplikationer, herunder afstødning af transplantatet, infektioner og bivirkninger til immunsupprimerende behandling.	Fra CKD 5 transplantation er der tre mulige patientbevægelser: Patienterne kan forblive i CKD 5 transplantation , have behov for dialyse igen (CKD 5 dialyse) eller dø.
Død	Absorberende stadie	N/A

Ansøger bruger KDIGO LN 24 retningslinjerne til at inddele patienterne i helbredsstadierne afhængigt af deres eGFR-niveau. Ansøger bemærker, at inddelingen af LN-klasser efter CKD-stadier ikke er ligetil, da klassifikationen i LN-stadier baseres på histologiske fund i nyrebiopsier, se Tabel 2.

Tabel 2. Kriterier for inddeling af patienter i modellens helbredsstadier

Helbredsstadie	eGFR-niveau	LN-klasse
CKD 1	eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	LN-klasse I og II LN-klasse V
CKD 2	eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m ²	LN-klasse I og II LN-klasse III og IV LN-klasse V
CKD 3a	eGFR 45 - 59 ml/min/1,73 m ²	LN-klasse III og IV LN-klasse V
CKD 3b	eGFR 30 - 44 ml/min/1,73 m ²	LN-klasse III og IV LN-klasse V



Helbredsstadie	eGFR-niveau	LN-klasse
CKD 4	eGFR 15 - 29 ml/min/1,73 m ²	LN-klasse III og IV
		LN-klasse V
		LN-klasse VI
CKD 5	eGFR < 15 ml/min/1.73m ²	LN-klasse VI

Argumenterne for inddelingen af LN-klasser på tværs af CKD-stadier er som følger:

- LN-klasse I og II svarer til CKD-stadierne 1 og 2, hvor nyrefunktionen som regel er velbevaret.
- LN-klasse III og IV er kendetegnet ved mere signifikant inflammation og der er risiko for væsentlig nyreskade, hvilket svarer til CKD-stadierne 2-4. LN-klasse V kan føre til nefrotisk syndrom hvilket svarer til CKD 1-4.
- LN-klasse VI indikerer, at sygdommen er meget fremskreden og kendetegnet ved sklerose svarerende til CKD-stadierne 4 og 5.

Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.4.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet vurderer overordnet, at ansøgers valg af modeltype og struktur kan danne grundlag for vurderingen. Medicinrådet bemærker dog, at koblingen mellem LN-klasser og CKD-stadier ikke er entydig, da LN er en histologisk klassifikation og CKD baseres på eGFR. eGFR ikke er et godt mål for nyrenes tilstand eller patientens symptombyrde ved lupus nefritis, og eGFR har kun meget ringe prognostisk værdi. Derimod har forskning vist, at patienternes protein:kreatinin ratio i urinen ved 12 måneder er den bedste prädiktor for effektmål relateret til nyrene efter 10 år [5]. eGFR anvendes til at inddele patienterne ved modellens start, mens transitioner er baseret på effektmålene "komplet nyrespons" og "delvist nyrespons" (se afsnit 3.4.3), hvori protein:kreatinin-ratio i urinen indgår. Medicinrådet vurderer derfor, at modellen i tilstrækkelig grad afspejler et sygdomsforløb og at den anvendte kobling mellem CKD-stadier og LN-klasser kan anvendes som en pragmatisk modelantagelse, men det er en forenkling med klinisk usikkerhed.

Betegnelsen CKD (kronisk nyresygdom) kan først anvendes, når patienter har haft nyresygdom i mindst tre måneder, og er derfor ikke en anvendelig betegnelse for patienter med akut nyresygdom. I virksomhedens model dækker betegnelserne dog alene over eGFR-niveau, og det er derfor af mindre betydning.



Medicinrådet bemærker, at størstedelen af patienterne, der modtager en nyretransplantation, har det godt efter transplantationen og i mange tilfælde med en helt normal nyrefunktion. I praksis vil disse patienter ikke længere være i CKD 5, men nærmere CKD 1. Det er derfor en forsimpning i modellen, at patienterne, der forbliver i CKD 5 transplantation efter en transplantation stadig relateres til "CKD 5" og ikke lavere CKD-stadier. Det bemærkes, at der er en risiko for, at transplanterede patienter afstøder nyren, eller får en opblussen af deres sygdom, som gør, at de potentielt skal transplanteres igen. Denne risiko er afspejlet i modellen ved at patienterne kan bevæge sig fra CKD 5 transplantation tilbage til CKD 5 dialyse.

Medicinrådet vurderer, at patienter, der har modtaget behandling med obinutuzumab, opnået effekt og får relaps på et senere tidspunkt, højst sandsynligt vil blive genbehandlet med obinutuzumab i dansk klinisk praksis. Ansøgers model afspejler ikke eventuel genbehandling med obinutuzumab og oplyser, at det ikke er muligt at inkorporere effekten af genbehandling på en meningsfuld måde på baggrund af det eksisterende datagrundlag. Det til trods for, at en større andel af patienterne i REGENCY-studiet er relaps-patienter. Der er dog ikke patienter, som er forsøgt genbehandlet med obinutuzumab i studiet.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Virksomheden har ikke foretaget en litteratursøgning, fordi der findes et direkte sammenlignende studie af obinutuzumab og placebo. Medicinrådet accepterer dette.

3.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på det direkte sammenlignende studie REGENCY.

3.2.1 REGENCY

REGENCY er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III-studie, som undersøger effekten af obinutuzumab sammenlignet med placebo til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis. Studiet er et internationalt studie, som bliver udført i 15 forskellige lande. Studiet er stadig under udførelse.

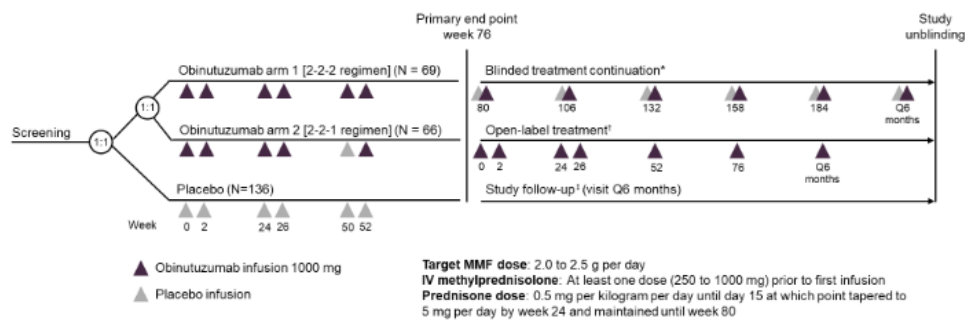
I alt blev 513 patienter screenet og 271 blev inkluderet og randomiseret 1:1 til ved hjælp af et centraliseret, webbaseret system til at modtage obinutuzumab (n=135) eller placebo (n=136). Randomiseringen var stratificeret efter geografisk region ('USA eller Canada', 'Latinamerika eller Caribien' eller 'andet') og etnicitet (sort eller andet). Patienter, som blev randomiseret til obinutuzumab blev yderligere randomiseret til et af to doseringsregimer hvor de modtog 1000 mg obinutuzumab på dag 1 og i uge 2, 24, 26 og 52, og enten fik eller ikke fik yderligere én dosis af 1000 mg i uge 50.



Alle patienter uanset studiearm fik behandling med MMF og prednison, og kunne have opstartet dette inden studiestart. Prednison skulle nedtrappes i løbet af studietiden, og målet var at nedtrappe til en dosis på 7,5 mg pr. dag ved uge 12 og 5 mg pr. dag ved uge 24. Inden hver blindet infusion med obinutuzumab eller placebo blev patienter i begge studiearme præmediceret med 80 mg methylprednisolon i.v., 650-1000 mg acetaminofen per oral (p.o.) og 50 mg diphenhydramide eller tilsvarende p.o. eller i.v. for at forebygge infusionsrelaterede reaktioner.

Studiet består af flere perioder. Efter screeningsperioden modtog patienter blindet behandling med placebo eller obinutuzumab frem til uge 76. Patienter, som har tilstrækkeligt respons ved uge 76, fortsætter den blandede behandling med obinutuzumab eller placebo hver 6. måned. Fra uge 80 kan investigatorene ændre doseringen af baggrundsbehandlingen (immundæmpende behandling inklusiv glukokortikoid og MMF). Fra uge 80 kan patienter, som får behov for en intensivning af behandlingen (vurderet af investigator) overgå til ublinded obinutuzumab.

Alle patienter bliver fulgt indtil mindst 12 måneder fra den sidste dosis af obinutuzumab eller placebo.



Figur 2. oversigt over studiedesign I REGENCY

Studiet inkluderer voksne patienter med aktiv lupus nefritis klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V. Patienter var ekskluderet fra studiet, hvis deres eGFR var under 30 ml. pr. minut pr. 1,73 m² kropsareal, hvis de havde kronisk nyresvigt med behov for dialyse eller nyretransplantation, hvis de havde en aktiv infektion, fik eller havde fået anti-CD20 behandling på screeningstidspunktet eller i løbet af de seneste 9 måneder op til screeningstidspunktet, eller fik eller havde fået enten cyclophosphamid, tacrolimus, cyclosporin eller voclosporin på screeningstidspunktet eller i løbet af de 2 måneder op til screeningstidspunktet.

Det primære effektmål i studiet er 'komplet nyrerespons' ved uge 76. Komplet nyrerespons er defineret ved protein:kreatinin i døgnurinen under 0,5, eGFR på mindst 85 % af værdien målt ved baseline og uden en mellemkommende hændelse. Mellemkommende hændelse kunne være *rescue* behandling, behandlingssvigt, død eller tidligt behandlingssvigt. Behandlingssvigt var defineret ved at patienten fik kronisk nyresvigt (*end stage renal disease*), længerevarende behov for dialyse eller behov for nyretransplantation, fik *rescue* behandling andet end glukokortikoid eller fik klinisk



signifikant eller vedvarende forværring af enten protein:kreatinin-ratio i urinen eller af eGFR efter uge 24, og som ledte investigatoren til at konkludere behandlingsvigt.

Effektanalyser er foretaget på *intent-to-treat* (ITT)-populationen, hvor patienter er grupperet efter den behandling, de var randomiseret til. De to doseringer af obinutuzumab er analyseret som én gruppe. I sikkerhedsanalyserne er patienterne grupperet efter den behandling, de faktisk har modtaget.

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse.

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med aktiv lupus nefritis klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V	Populationen er i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.	Patienter med aktiv lupus nefritis klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V. Den gennemsnitlige patient antages at være 42 år gammel i modellen.
Intervention	Obinutuzumab 1000 mg i.v. på dag 1, dag 15, uge 24, 26 og 52 i tillæg til induktionsbehandling. Halvdelen af patienterne fik tillige obinutuzumab 1000 mg i.v. i uge 50.	Doseringen af obinutuzumab <i>uden</i> en yderligere dosering i uge 50 er i overensstemmelse med doseringen i EMAs produktresumé og den dosering, man vil anvende i dansk klinisk praksis, hvis behandlingen anbefales.	Obinutuzumab 1000 mg i.v. på dag 1, dag 15, uge 24, 26 og 52 i tillæg til induktionsbehandling .
Komparator	Ingen behandling i tillæg til induktionsbehandling (MMF og glukokortikoid). I studiet er givet en intravenøs infusion med placebo.	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor der ikke anvendes behandling i tillæg til induktionsbehandling med MMF og glukokortikoid.	Ingen behandling i tillæg til standardbehandling med MMF og glukokortikoid.
Induktionsbehandling	Induktionsbehandling med MMF 2,0-2,5 g/dag p.o. og	Induktionsbehandling er i overensstemmelse	Induktionsbehandling med MMF 2,5 g/dag p.o. og glukokortikoid



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	<p>glukokortikoid 0,5 mg/kg som blev aftrappet til 5 mg/dag ved uge 24.</p> <p>Patienter skulle desuden have modtaget mindst én og højst fire i.v. infusion med methylprednisolon på mellem 250-1000 mg.</p>	<p>med den behandling, patienterne får i dansk klinisk praksis i dag.</p>	<p>0,5 mg/kg som blev aftrappet til 5 mg/dag ved uge 24.</p>
Effekt mål	<p>Komplet nyrerespons ved uge 76</p> <p>Komplet nyrerespons med aftrapning af prednison ved uge 76</p> <p>Overordnet nyrerespons ved uge 50</p> <p>Delvist nyrerespons (post-hoc effekt mål) ved uge 76</p> <p>Tid til relaps mellem uge 24 og 76</p> <p>Urin-protein-respons ved uge 76</p> <p>Gennemsnitlig ændring i eGFR fra baseline til uge 76</p> <p>Nyrerelaterede hændelser eller død ved uge 76</p> <p>Gennemsnitlig ændring i FACIT-F fra baseline til uge 76</p> <p>Total B-celle (CD19)-tal ved uge 76</p>	<p>Effekt målene er relevante og fyldestgørende til at vurdere effekten af obinutuzumab som tillæg til behandling af LN.</p>	<p>Komplet nyrerespons ved uge 76</p> <p>Partiel nyrerespons (post-hoc effekt mål) ved uge 76</p>



3.3.1 Population

Patienterne i REGENCY var mellem 18 og 75 år og havde aktiv lupus nefritis klasse III eller IV med eller uden samtidig klasse V, som defineret af *American College of Rheumatology* og *International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society* og bekræftet ved en nyrebiopsi i løbet af screeningsperioden eller op til 6 måneder før screeningen. Patienter skulle have en protein:kreatinin-ratio på mindst 1 målt på døgnurin og være positive for antinukleare antistoffer (ANA).

En samlet oversigt over baselinekarakteristika i det inkluderede studie kan ses i Tabel 4.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i REGENCY-studiet

Baselinekarakteristika	REGENCY n=271	
	Obinutuzumab n=135	Placebo n=136
Alder, år		
Gennemsnit (SD)	33 (11)	33 (10)
Køn – n (%)		
Kvinder	114 (84 %)	115 (85 %)
Mænd	21 (16 %)	21 (15 %)
Etnicitet – n (%)		
Amerikansk oprindeligt folk eller Alaska-indfødt	25 (19 %)	26 (19 %)
Asiatisk	9 (7 %)	7 (5 %)
Sort eller afro-amerikansk	20 (15 %)	20 (15 %)
Kaukasisk	65 (48 %)	64 (47 %)
Multi	11 (8 %)	9 (7 %)
Ukendt/ikke rapporteret	5 (4 %)	10 (7 %)
Vægt, kg		
Gennemsnit (SD)	66,3 (14)	68 (16)
Serum-kreatininniveau - µmol/L		



Baselinekarakteristika	REGENCY n=271	
	Obinutuzumab n=135	Placebo n=136
Median (min-maks)	70 (30-332)	65 (24-388)
Gennemsnit (SD)	73 (34)	78 (42)
eGFR - mL/min/1,73 m ²		
Median (min-maks)	107 (15-164)	109 (13-166)
Gennemsnit (SD)	103 (29)	102 (32)
eGFR kategori – n (%)		
<30 mL/min/1,73 m ²	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
30 to <60 mL/min/1,73 m ²	12 (9 %)	19 (14 %)
60 to <90 mL/min/1,73 m ²	26 (19 %)	20 (15 %)
≥90 mL/min/1,73 m ²	96 (71 %)	96 (71 %)
24-timers protein:kreatinin-ratio – g/gram ^c		
Median (min-maks)	2,1 (0,2-22)	2,8 (0,1-13)
Gennemsnit (SD)	3,1 (3,0)	3,5 (2,8)
24-timers protein:kreatinin-ratio – n (%)		
<3 g/gram	82 (61 %)	74 (54 %)
≥3 g/gram	52 (39 %)	62 (46 %)
Anti-dsDNA positive ved >120 IU/mL – n (%)	57 (42 %)	61 (45 %)
C3-komplement niveau <0,9 g/L – n (%)	77 (57 %)	76 (56 %)
C4-komplement niveau <0,1 g/L – n (%)	32 (24 %)	42 (31 %)
Serumalbumin – g/L		



Baselinekarakteristika	REGENCY n=271	
	Obinutuzumab n=135	Placebo n=136
Median (min-maks)	35 (16-46)	35 (15-46)
Baseline lupus nefritis klasse – n (%)		
Klasse III	56 (42 %)	51 (38 %)
Klasse IV	79 (59 %)	85 (63 %)
Samtidig klasse V	47 (35 %)	38 (28 %)
Tidligere diagnosticeret lupus nefritis – n (%)	81 (60 %)	76 (56 %)
Median varighed af LN for patienter med tidligere LN-historik — måneder (min-maks)	37 (0,4-330)	34 (1-218)
Median varighed af LN beregnet fra tidspunkt for biopsi for patienter uden tidligere historik med LN - måneder (min-maks)	1 (0,2-7)	1 (0,2-5)

Patienterne i REGENCY-studiet havde en gennemsnitsalder på omkring 33 år, og størstedelen var kvinder (84 – 85 %). Alle patienterne i studiet havde enten LN-klasse III eller IV, og omkring 28 - 35 % havde klasse V i kombination med klasse III eller IV. 56 – 60 % af patienterne havde tidligere været diagnosticeret med LN.

Omkring 70 % af alle patienterne i studiet havde en eGFR ved baseline, som var normal (≥ 90 mL/min/1.73 m²), men den gennemsnitlige 24-timers protein:kreatinin-ratio var på henholdsvis 3,1 i interventionsgruppen og 3,5 i kontrolgruppen, hvilket indikerer svær proteinuri (nefrotisk niveau) for begge grupper. 42 - 45 % af alle patienter havde høje værdier (>120 IU/mL) af anti-dsDNA-antistoffer og forhøjede komplementfaktorer (C3 og C4). Der var inkluderet patienter med forskellig etnicitet i studiet.

Medicinerådets vurdering af population

Patienterne i studierne havde betydelig nyresygdom vurderet ud fra protein:kreatinin-ratio samt baseline LN-klasse. Kvinder var generelt overrepræsenterede i studiet, men dette afspejler den kendte epidemiologi for LN, hvor kvinder under 50 år har en markant højere incidens end mænd [3].



Medianalderen i studiet (30-31 år) var lavere end medianalderen for patienter i Danmark, som er 42 år [3], men Medicinrådet vurderer ikke, at det har betydning for vurderingen af effekt og bivirkninger. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes en gennemsnitlig alder på 42 år. En højere alder har betydning for justering af baggrunds dødelighed og aldersjustering af nytteværdierne. Det vurderes dog at være af mindre betydning.

Studiet omfatter en etnisk sammensat patientpopulation, hvilket er relevant, da sygdommens forløb kan variere med etnicitet, og da dansk klinisk praksis ligeledes inkluderer patienter med forskellig etnisk baggrund. Patientpopulationen vurderes derfor relevant for vurdering af effekt og sikkerhed i en dansk patientpopulation. Lidt mere end halvdelen af patienterne havde tidligere været diagnosticeret med LN. Dette er i overensstemmelse med den danske patientpopulation, som består både af nydiagnosticerede patienter, og patienter, der har fået relaps.

3.3.2 Intervention

Interventionen i vurderingen er obinutuzumab, som i studiet blev givet i.v. i en dosis af 1000 mg på dag 1, dag 15, uge 24, 26 og 52.

Patienterne i obinutuzumabarmen blev yderligere randomiseret til en af to doseringsgrupper, hvor den ene gruppe fik yderligere en dosis i uge 50. Patienterne indgik som en samlet population i effektvurderingen.

Dosisjustering af obinutuzumab var ikke tilladt i studiet.

Obinutuzumab blev givet i tillæg til induktionsbehandling bestående af MMF og glukokortikoid, som er beskrevet i afsnit 3.3.4.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af obinutuzumab *uden* en yderligere dosering i uge 50 er i overensstemmelse med doseringen i EMAs produktresumé og den dosering, man vil anvende i dansk klinisk praksis, hvis behandlingen anbefales.

EMA har analyseret resultater for studiets primære effektmål for subgrupperne af patienter, som enten fik eller ikke fik en ekstra dosering i uge 50, og har vurderet, at der ikke var forskel i effekt mellem de to doseringer. EMAs vurdering af effekt og sikkerhed er derfor foretaget på baggrund af den samlede population af patienter i obinutuzumabarmen, og Medicinrådet accepterer på den baggrund virksomhedens tilgang.

Ifølge EMAs produktresumé skal effekten af behandlingen vurderes efter 76 uger, hvorefter behandlingen kan fortsætte i tre år eller længere. I dansk klinisk praksis vil man løbende vurdere effekten af behandlingen, for at vurdere om der er behov for tillæg af yderligere behandling for at opnå tilstrækkelig effekt. Man vil fortsætte doseringen af obinutuzumab frem til uge 52, som er den periode, der er publiceret data for fra studiet. Hvis sygdommen efter denne periode er i remission, vil man fortsætte med MMF og glukokortikoid, men ikke fortsætte doseringen af obinutuzumab, medmindre sygdommen blusser op igen.



I den sundhedsøkonomiske model anvendes en dosis af 1000 mg i uge 1, 3, 25, 27 og 53. Herefter gives obinutuzumab først igen ved uge 80 og så med infusioner hver 6. måned.

3.3.3 Komparator

Komparator i vurderingen er ingen tillægsbehandling til MMF og glukokortikoid (beskrevet i afsnittet "Induktionsbehandling"). I studiet er givet en intravenøs infusion med placebo i tillæg til MMF og glukokortikoid.

Medicinerådets vurdering af komparator

I dag anvendes ingen behandling i tillæg til induktionsbehandling med MMF og glukokortikoid, og ingen tillægsbehandling er den rette komparator i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske model anvendes ingen tillægsbehandling til MMF og glukokortikoid som komparator.

3.3.4 Induktionsbehandling

I begge studiearme modtog patienterne induktionsbehandling bestående af MMF og glukokortikoid, som obinutuzumab eller placebo blev givet i tillæg til. Patienterne kunne være opstartet i induktionsbehandlingen inden randomiseringen eller opstarte behandlingen ved randomiseringen. For patienter, som opstartede behandlingen ved randomiseringen, var den anbefalede opstartsdosis for MMF 1,5 g/dag, som blev optrappet med 0,5 g/uge til 2,0-2,5 g/dag ved uge 4. Denne dosering blev fastholdt frem til uge 80, men kunne justeres ved intolerance eller uønskede hændelser.

Patienter skulle desuden have modtaget mindst én og højst fire i.v. infusion med methylprednisolon på mellem 250-1000 mg forud for screeningen eller senest på dag 1.

Glukokortikoid blev herefter givet per oral (p.o.) i en dosis af 0,5 mg/kg (maksimalt 60/dag) ved studiestart, som blev aftrappet til 5 mg/dag ved uge 24. Denne dosis blev fastholdt frem til uge 80.

Medicinerådets vurdering af induktionsbehandlingen

I dansk klinisk praksis er opstartsdosis af MMF 2 g/dag, som kan øges over 14 dage til 3 g/dag, hvis det tolereres. Når patienterne opnår remission, reduceres dosis af MMF til 1-2 g/dag. I studiet blev givet maksimalt 2 g/dag, og Medicinerådet vurderer, at dette tilsvarende dansk klinisk praksis.

I dansk klinisk praksis gives ved opstart af induktionsbehandlingen glukokortikoid i form af methylprednisolon 500 mg i.v./dag i tre dage. I studiet er det ikke rapporteret, hvor mange doser, patienterne havde modtaget, men Medicinerådet vurderer, at dette ikke har betydning for effekt og sikkerhed af behandlingen.



Glukokortikoid gives i dansk klinisk praksis efterfølgende som prednisolon p.o. i dosis af 0,5 mg/kg/dag, som forsøges aftrappet til ≤ 10 mg/dag ved måned 5-6 [4]. Prednisolon fortsættes oftest i en dosis på 0,5-7,4 mg/dag i 2-3 år. I studiet aftrappes dosis hurtigere end man normalt gør i dansk klinisk praksis, men patienterne havde mulighed for at øge dosis ved behov, og Medicinrådet vurderer, at det ikke har betydning for vurderingen.

I dansk klinisk praksis kan man anvende cyclophosphamid som induktionsbehandling i stedet for MMF, men Medicinrådet vurderer, at det ikke har betydning for vurdering af effekten, at kun MMF var mulig standardbehandling i studiet, da de to behandlinger er lige effektive [4].

I dansk klinisk praksis gives hydroxychloroquin til alle patienter når induktionsbehandlingen er opstartet, da dette forbedrer patienternes tilstand på lang sigt [5]. I studiet kunne patienterne samtidig modtage hydroxychloroquin, men det var ikke specificeret som en del af kombinationsbehandlingen. Virksomheden har oplyst, at 67 % af patienter i obinutuzumab-armen og 68 % af patienter i placebo-armen modtog hydroxychloroquin frem til uge 76. Herudover modtog 14 % og 15 % af patienter i hhv. obinutuzumab- og placeboarmen hydroxychloroquinsulfat. Medicinrådet vurderer, at det er en tilstrækkelig andel til, at behandlingen er sammenlignelig med den behandling, man giver i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske model gives MMF i en dosis af 2,5 g/dag med samme frekvens som i REGENCY-studiet. Prednison (PDS) gives i en dosis af 0,5 mg/kg/dag indtil uge 24 og 5 mg/dag herefter. Methylprednisolon gives i interventionsarmen i en af dosis 1000 mg før screening og 80 mg ved før hver infusion i overensstemmelse med doseringen i REGENCY-studiet. I komparatorarmen ændres doseringen af methylprednisolon, så der kun gives methylprednisolon a 500 mg i.v./dag i tre dage i den første cyklus i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

3.3.5 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

- Komplet nyrerespons ved uge 76
- Komplet nyrerespons med aftrapning af prednison ved uge 76
- Overordnet nyrerespons ved uge 50
- Delvist nyrerespons (post-hoc effektmål) ved uge 76
- Tid til relaps mellem uge 24 og 76
- Proteinurirespons ved uge 76
- Gennemsnitlig ændring i eGFR fra baseline til uge 76
- Nyrerelaterede hændelser eller død ved uge 76
- Gennemsnitlig ændring i FACIT-F fra baseline til uge 76
- Totalt B-celle (CD19)-tal ved uge 76



Medicinrådets vurdering af effektmål

Effektmålene er relevante og tilstrækkelige til at vurdere effekten af obinutuzumab over den valgte tidshorizont. Studiet er planlagt til at fortsætte over flere år, men på nuværende tidspunkt er der kun data for resultater frem til uge 76. Denne tidshorizont er tilstrækkelig til at vurdere, hvorvidt obinutuzumab kan inducere remission på kort sigt, men tidshorizonten er kort i forhold til at vurdere, om behandlingen bidrager til at holde sygdommen i ro over længere tid og forebygge relaps.

I studiet er totalt B-celletal målt ved to forskellige metoder. Medicinrådet præsenterer kun resultater målt ved konventionel flowcytometri, som er den metode, der som oftest anvendes i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske model anvendes effektmålet ”komplet nyrespons” og ”partielt nyrespons” opgjort ved uge 24, 50 og 76 til at beregne transitionssandsynligheder mellem stadierne.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af obinutuzumab og placebo, baseret på et direkte sammenlignende studie.

Effektanalyser blev foretaget i ITT-populationen. For dikotome effektmål var sammenligningen baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel test stratificeret efter etnicitet (sort eller andet) og region (USA eller Canada vs. Latinamerika eller Caribien vs. øvrige).

For kontinuerte effektmål var sammenligningen baseret på en *analysis of covariance model* (ANCOVA) justeret for behandlingsarm, etnicitet, region og baselineværdien for det pågældende effektmål.

Manglende data blev håndteret ved multiple imputation.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode.



3.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektmål	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	Forskel
Komplet nyrerrespons ved uge 76	46,4 % (95 % CI: 37,95, 54,86)	33,1 % (95 % CI: 25,18, 41,00)	13,4 % (95 % CI: 1,95, 24,84)
Komplet nyrerrespons med samtidig aftrapning af prednison ved uge 76	42,7 % (95 % CI: 34,32, 51,09)	30,9 % (95 % CI: 23,12, 38,65)	11,9 % (95 % CI: 0,57, 23,18)
Delvist nyrerrespons (post-hoc effektmål) ved uge 76	■	■	■
Overordnet nyrerrespons ved uge 50	59,1 % (95 % CI: 50,80, 67,43)	50,7 % (95 % CI: 42,16, 59,22)	8,4 % (95 % CI: -3,41; 20,12)
Urin-protein-respons ved uge 76	55,5 % (95 % CI: 47,09, 63,95)	41,9 % (95 % CI: 33,62, 50,20)	13,7 % (95 % CI: 2,01, 25,36)
Tid til relaps i nyrene mellem uge 24 og 76	-	-	■
Andel patienter, som oplever relaps mellem uge 24 og 76	■	■	-
Gennemsnitlig ændring i eGFR fra baseline til uge 76	2,3 mL/min/1,73 m ² (SE: 2,713)	- 1,5 mL/min/1,73 m ² (SE: 2,706)	3,8 mL/min/1,73 m ² (95 % CI: - 1,84; 9,51)
Gennemsnitligt kumulativ dosis glukokortikoid fra baseline til uge 76 (SD)	■	■	-
Gennemsnitlig ændring i FACIT-F fra baseline til uge 76	1,8 point (SE: 1,22)	3,1 point (SE: 1,21)	- 1,4 point (95 % CI: -3,89, 1,20)
Nyrerelaterede hændelser eller død ved uge 76	18,9 % (95 % CI: 12,11, 25,61)	35,6 % (95 % CI: 27,50, 43,78)	- 16,8 % (95 % CI: - 27,50, -6,23)
Total B-celle (CD19)-tal ved uge 76 (TBNK)	■	■	■



3.4.3 Nyrerespons

I vurderingen indgår både en opgørelse af andelen af patienter, som opnår komplet nyrerespons, komplet nyrerespons med samtidig aftrapning af prednison, delvist nyrerespons og en samlet opgørelse af andelen af patienter, som opnår komplet eller delvist nyrerespons kaldet generelt nyrerespons. Mens komplet nyrerespons ved uge 76 var det primære effektmål i studiet, var delvist nyrerespons et eksplorativt post hoc-effektmål, som blev opgjort med henblik på at kunne anvende det til beregning af transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model.

Komplet nyrerespons ved uge 76

Komplet nyrerespons var defineret ved

- Protein:kreatinin-ratio i urinen på under 0,5 målt på døgnurin
- eGFR \geq 85 % af baselinemålingen
- Ingen mellemkommende hændelser

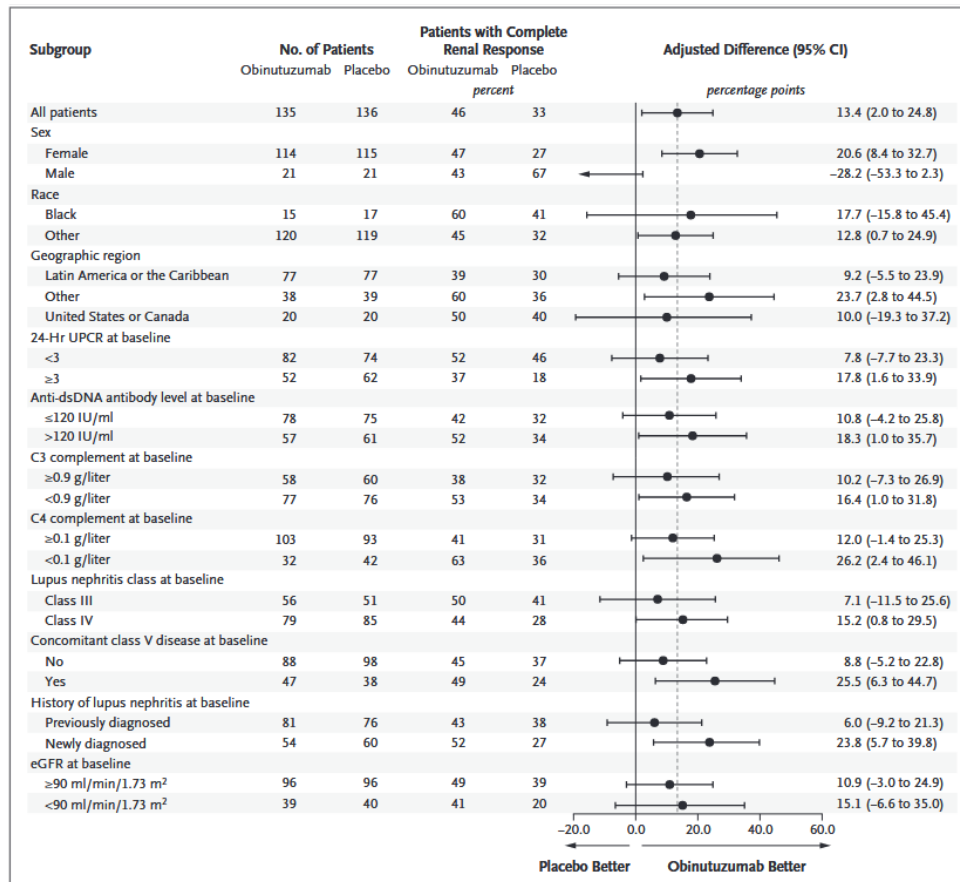
Mellemkommende hændelse kunne være brug af *rescue* behandling, behandlingssvigt, tidligt behandlingsophør eller udtrædelse af studiet eller død. Behandlingssvigt var defineret ved at patienten fik kronisk nyresvigt (*end stage renal disease*), længerevarende behov for dialyse eller behov for nyretransplantation, fik *rescue* behandling andet end glukokortikoid eller fik klinisk signifikant eller vedvarende forværring af enten protein:kreatinin-ratio i urinen eller af eGFR efter uge 24, og som ledte investigator til at konkludere behandlingssvigt.

46,6 % af patienter, som fik obinutuzumab opnåede komplet nyrerespons sammenlignet med 33,1 % af patienter, som fik placebo (forskel: 13,4 %, 95 % CI: 1,95; 24,84).



Subgrubeanalyser for komplet nyrerrespons

Table 5. Subgrubeanalyser for komplet nyrerrespons ved uge 76 [16].



Komplet nyrerrespons med samtidig aftrapning af prednison ved uge 76

Effektmaatlet var defineret ved

- Opnåelse af komplet nyrerrespons ved uge 76
- Opnået aftrapning prednison til en dosis på ≤ 7,5 mg/dag og fastholdelse af denne dosis fra uge 64 til 76.

42,7 % af patienter, som fik obinutuzumab opnåede komplet nyrerrespons med samtidig aftrapning af prednison sammenlignet med 30,9 % af patienter, som fik placebo (forskelle: 11,9 %, 95% CI: 0,57; 23,18).

Delvist nyrerrespons ved uge 76

Delvist nyrerrespons var defineret som

- ≥ 50 % reduktion i protein:kreatinin ratio i urinen sammenlignet med baseline
- Protein:kreatinin < 1 (eller <3, hvis ratioen var ≥ 3 ved baseline)
- eGFR ≥ 85 % af baselineværdien
- Ingen mellemkommende hændelser (defineret som for komplet nyrerrespons).



Delvist nyrerespons kunne kun opnås af patienter, som ikke havde opnået komplet nyrerespons.

Ved uge 76 opnåede [redacted] af patienter, som fik obinutuzumab delvist nyrerespons sammenlignet med [redacted] af patienter, som fik placebo (forskell: [redacted]).

Overordnet nyrerespons ved uge 50

Overordnet nyrerespons var andelen af patienter, som havde opnået enten komplet eller delvist nyrerespons ved uge 50.

Ved uge 50 havde 59,1 % af patienter, som fik obinutuzumab opnået generelt nyrerespons sammenlignet med 50,7 % af patienter, som fik placebo (forskell: 8,4 %, 95 % CI: - 3,41; 20,12).

Medicinrådets vurdering af nyrerespons

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/ European Renal Association/European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA) anbefaler, at behandlingen af patienter med LN skal stille mod en reduktion i proteinuri på mindst 25 % indenfor tre måneder, mindst 50 % indenfor 6 måneder, under 0,7 g/g ved 12 måneder og så lavt som mulig efterfølgende. Grænsen på under 0,5 g/g ved 76 uger for effektmålet komplet nyrerespons er dermed klinisk relevant og i overensstemmelse med den internationale retningslinje. Grænserne i EULAR/ERA-EDTA er valgt, fordi langtidsstudier har vist, at graden af proteinuri ved 12 måneder er prediktor for nyresundhed efter 10 år [5]. Grænsen for eGFR \geq 85 % af baselinemålingen er ligeledes i overensstemmelse med EULAR/ERA-EDTA guidelines: øvrig behandling, som patienterne får for at forebygge følgesygdomme (heriblandt ACE-hæmmere og SGLT2-inhibitorer), reducerer nyrenes filtrationsrate, hvorfor man forventer et fald i eGFR sammenlignet med baseline, og retningslinjen anbefaler, at behandlingen stiler mod en stabilisering af GFR til \geq 80 % af baselineværdien indenfor tre måneder.

47 % af patienter i obinutuzumab-armen og 33 % af patienter i placebo-armen opnåede komplet nyrerespons, og Medicinrådet vurderer, at dette er en klinisk betydende forskell mellem armene særligt set i lyset af betydningen af reduktion af proteinuri for nyrefunktionen på lang sigt sammenholdt med den relativt unge patientpopulation. Opgørelsen af komplet nyrerespons med samtidig aftrapning af prednison viser, at størstedelen af patienter, som opnår komplet nyrerespons, opnår det under samtidig aftrapning af prednison (43 % vs. 31 %). Dette er ligeledes fordelagtigt for behandlingen, fordi behandling med større doser glukokortikoid over længere tid er forbundet med en række bivirkninger heriblandt øget risiko for knogleskørhed, infektioner, depression, søvnbesvær og forhøjet blodsukker. Subgruppeanalysen viste ingen forskell mellem subgrupperne.



Der er imidlertid ikke forskel på andelen af patienter, som opnår delvist nyrerespons, ligesom der heller ikke er forskel mellem studiearmene, når nyrerespons opgøres samlet som generelt nyrerespons ved uge 50. På baggrund af resultaterne for komplet nyrerespons ville Medicinrådet have forventet, at en større andel patienter i obinutuzumab-armen ville have opnået delvist nyrerespons sammenlignet med placebo-armen. Det er muligt, at en bestemt fænotype responderer på behandlingen.

3.4.4 Proteinurirespons

Proteinurirespons var defineret som en protein:kreatinin-ratio i urinen på $< 0,8$ uden mellemkommende hændelser. Efter 76 uger opnåede 55,5 % af patienter i obinutuzumabarmen sammenlignet med 41,9 % i placeboarmen proteinurirespons (forskul 13,7 %, (95% CI: 2,01; 25,36)).

Medicinrådets vurdering af proteinurirespons

Grænsen for proteinuri-respons er lidt højere end den grænse, som EULAR/ERA-EDTA anbefaler man stiler efter ved behandlingen (0,8 g/g vs. 0,7 g/g), men Medicinrådet vurderer, at det er en relevant reduktion som også vil have betydning for bevaring af patienternes nyrefunktion på lang sigt.

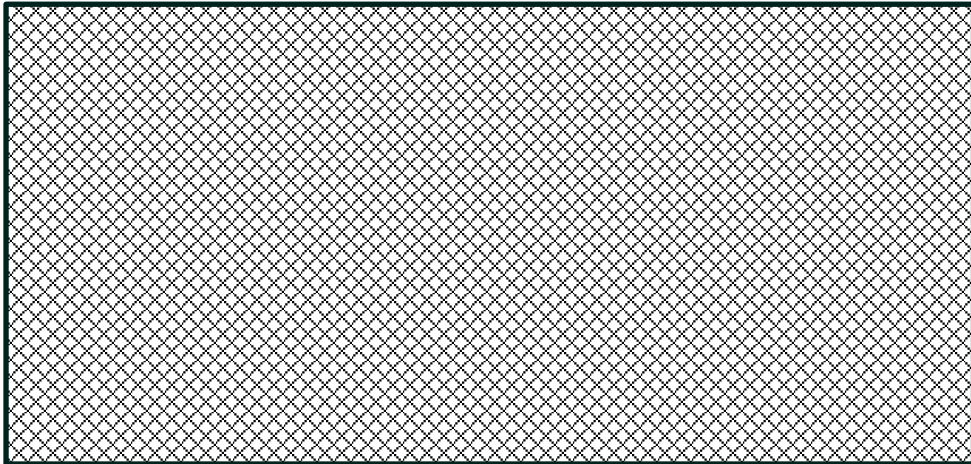
En større andel patienter opnår proteinurirespons ved behandling med obinutuzumab sammenlignet med placebo, og Medicinrådet vurderer, at tillæg af obinutuzumab til behandlingen forbedrer patienternes mulighed for at opnå en reduktion af proteinurien.

3.4.5 Relaps i nyrene

Oplussen af sygdommen i nyrene var defineret ved, at en af nedenstående hændelser opstod fra uge 24 eller senere:

- Stigning i eGFR > 20 % af værdien i uge 24 hos patienter med en protein:kreatinin-ratio i urinen < 1 og eller *cellular casts*
- Stigning i protein:kreatinin-ratio i urinen til
 - > 1 , hvis værdien ved uge 24 var $< 0,2$
 - > 2 , hvis værdien ved uge 24 var mellem 0,2-1
 - fordobling, hvis værdien ved uge 24 var > 1 .
- Recept på *rescue medication* andet en glukokortikoid.

I obinutuzumab-armen forekom oplussen af sygdommen i nyrene hos [redacted] af patienter frem til uge 76, mens oplussen forekom hos [redacted] af patienter i placebo-armen. Hazard ratioen for relaps var [redacted]. Kaplan-Meier-plot for tid til oplussen af sygdommen fra uge 24 og frem fremgår i figur 2.



Figur 3. Kaplan-Meier plot for tid til relaps i nyrene fra uge 24 og frem.

Medicinrådets vurdering af tid til relaps i nyrene

Forebyggelse af relaps er vigtigt ved behandling af LN, fordi patienterne risikerer at miste nyrefunktion hver gang sygdommen blusser op.

Frem til uge 76 ser det ud til, at der er færre tilfælde af relaps i nyrene hos patienter, som fik obinutuzumab sammenlignet med placebo, og at obinutuzumab reducerer risikoen for relaps i de første 76 uger.

Det er usikkert, om behandling med obinutuzumab i det første år reducerer risikoen for relaps på længere sigt. Det er muligt, at dette bliver belyst ved fremtidige data fra studiet.

3.4.6 Gennemsnitlige ændring i eGFR ved uge 76

I obinutuzumab-armen var den gennemsnitlige ændring fra baseline + 2,3 mL/min/1,73 m², mens den i placeboarmen var - 1,5 mL/min/1,73 m² (forskelle: 3,8 mL/min/1,73 m² (95 % CI - 1,84; 9,51)).

Medicinrådets vurdering af gennemsnitlig ændring i eGFR

eGFR alene er en mindre god indikator for sværhedsgraden af patienternes sygdom, og patienter kan have normal eGFR selvom de har inflammation i nyrene.

I studiet er ændringerne i eGFR meget små, men viser, at eGFR bliver holdt stabil i løbet af studietiden. Studiet viste ingen forskel mellem obinutuzumab-armen og placeboarmen på patienternes gennemsnitlige eGFR efter 76 ugers behandling, og Medicinrådet vurderer, at tillæg af obinutuzumab ikke forbedrer patienternes eGFR sammenlignet med MMF og glukokortikoid alene.



3.4.7 Forbrug af glukokortikoid

Samlet forbrug af glukokortikoid er opgjort baseret på sikkerhedspopulationen, hvor patienterne blev inddelt efter den behandling, de reelt modtog i studiet, uanset hvilken behandling, de var randomiseret til. For patienter, som modtog anden redningsbehandling end glukokortikoid, er dosis kun opgjort frem til det tidspunkt, hvor de modtog redningsbehandlingen.

	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
Total kumulativ dosis glukokortikoid (mg)		
Gennemsnit (SD)	■	■
Median (min – max)	■	■

Medicinerådets vurdering af glukokortikoidforbrug

Der er forskel på den gennemsnitlige dosis glukokortikoid mellem de to arme, men medianerne er ensartede, og det ser ud til, at det er enkelte patienter, som har behov for en meget høj dosis glukokortikoid, som påvirker gennemsnittet. Dette understreges af den meget høje max-dosis, som er registreret i placeboarmen.

I studiet får alle patienter en i.v. infusion med 80 mg methylprednisolon forud for hver infusion med obinutuzumab/placebo. Herved modtager patienterne løbende gennem studiet høje doser af glukokortikoid, som for de fleste patienter vil betyde, at de kun har behov for lavere doser af glukokortikoid i perioderne mellem infusionerne, og man vil derfor ikke kunne forvente en betydelig reduktion i den samlede dosis af glukokortikoid ved behandling med obinutuzumab.

3.4.8 Ændring i FACIT-Fatigue fra baseline til uge 76

Fatigue blev vurderet ved spørgeskemaet Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F), som udfyldes af patienten selv. FACIT-F består af 13 spørgsmål, som anvendes til at vurdere fatigue og indvirkningen på patientens funktionsniveau. Spørgsmålene omhandler patientens tilstand i løbet af de sidste 7 dage, vurderet på en skala fra 0 (*not at all*) til 4 (*very much*), hvor det varierer mellem spørgsmålene om 0 eller 4 indikerer mindre grad af fatigue. Skemaet giver en samlet score mellem 0-52, hvor højere score indikerer mindre grad af fatigue. Mindste klinisk relevante forskel er blevet etableret som 3,0 point. Skemaet er valideret i en række forskellige kroniske sygdomme, herunder kronisk leddegigt [17].

Ved uge 76 var ændringen fra baseline 1,8 point (SE: 1,22) for patienter, som fik obinutuzumab og 3,1 point (SE: 1,21) for patienter, som fik placebo (forskelle: – 1.4 point (95 % CI: –3,89; 1,20)).

Medicinerådets vurdering af ændring fra baseline til uge 76 i FACIT-F

Medicinerådet vurderer, at behandlingerne kun har en lille effekt på patienternes oplevelse af fatigue, og at der ikke er forskel mellem studiearmene.



3.4.9 Nyrerelaterede hændelser eller død fra baseline til uge 76

Dette var et komposit effekt mål som inkluderede behandlingssvigt, vedvarende forværring af proteinuri (≥ 50 % øgning eller ≥ 3 g/g), fald i eGFR (≥ 30 % til < 60 mL/min/1,73 m²) eller død.

I obinutuzumab-armen oplevede 19 % af patienter mindst en af disse hændelser inden uge 76 sammenlignet med 36 % i placeboarmen (forskelle: -17 % (95 % CI: -28; -6)).

Medicinerådets vurdering af nyrerelaterede hændelser eller død fra baseline til uge 76

Effekt målet er sammensat af forskellige hændelser med varierende klinisk betydning for patienten. Samlet set repræsenterer hændelserne dog behandlingssvigt, og Medicinerådet fortolker derfor resultaterne i dette lys. Forebyggelse af behandlingssvigt er væsentlig, da utilstrækkelig behandlingseffekt er forbundet med risiko for permanent nyreskade og nedsat nyrefunktion. Medicinerådet vurderer, at tillæg af obinutuzumab til induktionsbehandlingen reducerer forekomsten af behandlingssvigt.

3.4.10 Total perifert B-celle (CD19)-tal

Effekten af obinutuzumab på niveauet af perifere CD-19-positive B-celler i blodet blev målt ved konventionel flowcytometri (TBNK assay), hvor < 10 celler/ μ L blod blev anvendt som grænse for total B-celledepatering. Efter 4 uger havde 99,2 % af patienter, som fik behandling med obinutuzumab, total B-celledepatering sammenlignet med 2,4 % af patienter, som fik placebo. Niveauet blev fastholdt ved alle målinger frem til uge 76 (99,2 % vs. 4,8 % ved uge 12; 95,8 % vs. 4,8 % ved uge 24; 94,3 % vs. 5,0 % ved uge 50; og 95,1 % vs. 6,7 % ved uge 76) [18].

Medicinerådets vurdering af total perifer B-celle (CD19)-tal

Obinutuzumab er effektivt til at opnå komplet perifer B-celledepatering kort tid efter behandlingen er opstartet, og effekten vedvarer under behandlingen. Studiet kan ikke vise, om effekten vedvarer, når behandlingen ophører.

Resultaterne for komplet nyrespons sammenholdt med andelen af patienter, som opnår komplet B-celledepatering viser dog, at B-celledepatering i sig selv ikke er tilstrækkeligt til at opnå sygdomsremission, og ikke kan anvendes som mål for dette.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsanalyser blev foretaget i sikkerhedspopulationen, som bestod af alle patienter, der har påbegyndt mindst en infusion af obinutuzumab eller placebo. Patienterne blev grupperet i henhold til den behandling, de modtog, uanset hvilken behandlingsarm de oprindeligt blev tildelt ved randomisering.

I virksomhedens gennemgang af sikkerhedsdata er uønskede hændelser, som opstod efter at patienten modtog redningsbehandling, ikke medtaget.

**Tabel 6. Oversigt over forekomsten af uønskede hændelser i REGENCY**

	Obinutuzumab (N = 136)	Placebo (N =132)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	126 (92,6 %)	117 (88,6 %)	4,0 (-3,0, 11,0)
Antal alvorlige uønskede hændelser (SAE*), n	68	35	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 SAE*, n (%)	44 (32,4 %)	24 (18,2 %)	14,2 (3,92, 24,42)
Antal af uønskede hændelser grad ≥ 3 , n	█	█	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse af grad ≥ 3 , n (%)	44 (32,4 %)	22 (16,7 %)	15,7 (5,6, 25,8)
Antal og andel af patienter, der ophører behandling uanset årsag, n (%)	█	█	█
Antal og andel af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	10 (7,4 %)	5 (3,8 %)	3,6 (-1,9, 9,0)
Antal dødsfald	3 (2,2 %)	1 (0,8 %)	-

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en reaktion, som ved enhver dosis resulterer i død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsindlæggelse, medfører vedvarende eller betydelig funktionsnedsættelse eller invaliditet, eller resulterer i en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt. (Se [ICH's komplette definition](#)).

Andelen af patienter, som havde mindst én uønsket hændelse var 92,6 % i obinutuzumab-armen og 88,6 % i placebo-armen. Andelen af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse var 32 % i obinutuzumab-armen sammenlignet med 18 % i placeboarmen. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var hændelser relateret til covid-19-infektioner, urinvejsinfektioner, lungebetændelse og mave-tarm-infektioner. Lungebetændelse som følge af covid-19 forekom hos 5 % af patienter i obinutuzumab-armen, mens der ikke var nogle tilfælde i placebo-armen.

Der var tre dødsfald i obinutuzumab-armen, to som følge af covid-19-lungebetændelse og 1 som følge af *nephrotic syndrome*. Der var ét dødsfald i placeboarmen indenfor 76 uger, der skete som følge af covid-19. Alle dødsfald blev af investigator vurderet til at være relateret til behandlingen i studiet.



En oversigt over alle alvorlige uønskede hændelser opgjort efter MedDRA-organklasse kan ses i Tabel 40 i bilag.

Forekomsten af uønskede hændelser er yderligere beskrevet i EMAs produktresumé, hvor sikkerhedsprofilen er gennemgået separat for lupus nefritis og data fra både fase II- og fase III-studiet er inddraget [12].

Infektioner

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter, som blev behandlet med obinutuzumab, var øvre luftvejsinfektioner (29 %), COVID-19 (22,5 %) og urinvejsinfektioner (21 %). Der var en samlet forekomst af infektioner på 72,0 % hos patienter i obinutuzumab-armen og 61,7 % i placeboarmen. Grad 3-5 infektioner blev rapporteret hos 11,5 % af patienter i obinutuzumab-armen og 9,8 % af patienterne i placeboarmen. Der blev rapporteret dødelige infektionshændelser hos 1 % af patienterne i obinutuzumab-armen versus 0,5 % af patienterne i placeboarmen.

Neutropeni

Neutropeni forekom hos 14 % af patienter i obinutuzumabarmen og 6,2 % af patienter i placeboarmen. Grad 3-4 neutropeni blev rapporteret hos 7 % af patienterne i obinutuzumab-armen versus hos 0,5 % af patienterne i placeboarmen. Størstedelen af neutropenien og de relaterede hændelser forsvandt/forbedredes spontant eller ved brug af granulocyt-kolonistimulerende faktorer.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner blev rapporteret hos 13,5 % af patienterne i obinutuzumab-armen vs. 10,4 % af patienterne i placeboarmen. De mest almindelige infusionsrelaterede reaktioner var hovedpine, kvalme, opkastning, pyreksi og takykardi. 1,5 % af patienter i obinutuzumab-armen vs. 0,5 % af patienter i placeboarmen oplevede grad 3-4 infusionsrelaterede reaktioner. Disse forekom alle efter/under første eller anden infusion og hyppigheden og sværhedsgraden af reaktionerne faldt ved de efterfølgende infusioner.

Forværring af eksisterende hjertesygdom

Ved behandling af andre indikationer (blodkræft) er der set tilfælde af arytmi, angina pectoris, akut koronasyndrom, myokardieinfarkt og hjertesvigt ved behandling med obinutuzumab. Bivirkningerne kan forekomme som en del af infusionsrelaterede reaktioner, og kan være fatale.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Ved tillæg af obinutuzumab til induktionsbehandlingen var der en øget forekomst af infektioner sammenlignet med placebo. Dette er i overensstemmelse med hvad man ville forvente, da obinutuzumab er en immunsupprimerende behandling. Neutropeni er også forventeligt for denne type behandling, og blev set i en række tilfælde i obinutuzumab-armen men ikke i placebo-armen. Der var et enkelt tilfælde af febril neutropeni i obinutuzumab-armen, som kan være meget alvorligt.



Der var en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser hos patienter, som fik tillæg af obinutuzumab til induktionsbehandlingen sammenlignet med placebo. De alvorlige uønskede hændelser i studiet var dog reversible, og var ikke persisterende ved 76 uger.

En stor andel af de alvorlige uønskede hændelser skyldtes infektioner med covid-19. I obinutuzumab-armen var der desuden to dødsfald som følge af covid-19 og i placeboarmen et dødsfald som følge af covid-19. Studiet blev foretaget samtidig med covid-19-pandemien og en del af studiets forløb før vacciner mod covid-19 var tilgængelige. I et efterfølgende studie, som undersøger obinutuzumab som tillæg til behandling af SLE, og som er foretaget efter det var muligt at vaccinere mod covid-19, var forekomsten af alvorlige infektioner lavere [19]. Det er derfor muligt, at man ikke vil se en lige så høj forekomst af infektioner og særligt alvorlige infektioner ved behandling med obinutuzumab i dag.

Sikkerhedsprofilen for obinutuzumab vurderes samlet set at være i overensstemmelse med, hvad der forventes for en immunsupprimerende behandling. LN er en alvorlig sygdom, som kan være fatal, hvis man ikke opnår kontrol med sygdommen. Set i det lys vurderer Medicinrådet, at bivirkningerne som behandlingen kan medføre, er acceptable.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er kun data for 76 ugers behandling, selvom behandlingen foreslås at fortsætte så længe det vurderes nødvendigt. Det er usikkert, om effekten vedvarer og hvilke bivirkninger der er, hvis behandlingen fortsættes over længere tid.

Det er usikkert, hvor godt et grundlag de første 76 uger er til at beregne transitionssandsynligheder, som skal afspejle effekt af behandlingen på længere sigt, fordi flere patienter vil forventes at opnå remission fra aktiv sygdom i løbet af det første år af behandling sammenlignet med efterfølgende år. Herudover er tidshorizonten kort i forhold til at belyse, om obinutuzumab reducerer risikoen for relaps på længere sigt.

Studiet er foretaget under covid-19-pandemien, og dette har formentlig øget risikoen for alvorlige infektioner og dødsfald som følge af alvorlige infektioner hos patienter, som modtog immunsupprimerende behandling. Det er sandsynligt, at man vil se en lavere forekomst af infektioner ved behandling med obinutuzumab i klinisk praksis som følge af reduceret smitte med covid-19 og mulighed for forebyggende vaccination i dag, men i hvor høj grad er usikkert.

Obinutuzumab er effektivt til at deplettere B-celler. På trods af det nærmest komplette respons i forhold til B-celler, opnår mere end halvdelen af patienterne i obinutuzumab-armen dog ikke det primære endepunkt. Det ser altså ud til at B-celle-depletion alene ikke er tilstrækkeligt til at behandle lupus nefritis.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne i ansøgers model er baseret på data fra REGENCY og flere eksterne kilder. De eneste transitionssandsynligheder, der tillades at variere mellem de to behandlingsarme, er transitioner fra helbredsstadie CKD 1-3b aktiv sygdom til helbredsstadierne CKD 1-3b partiel og komplet nyrerespons.

I Tabel 7 præsenteres et overblik over de enkelte transitionssandsynligheder fra og til et givent helbredsstadie baseret på angivne kilder. Transitionssandsynlighederne til dødsstadiet beskrives i det separate afsnit 4.2, hvorefter den samlede transitionsmatrix præsenteres i afsnit 4.3.

Tabel 7. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
CKD 1-3b aktiv sygdom	CKD 1-3b partiel nyrerespons	$\mathbb{P}_{AD \rightarrow PR}$ for interventionsarmen $\mathbb{P}_{AD \rightarrow PR}$ for komparatorarmen $\mathbb{P}_{AD \rightarrow PR} = 1 - \text{eksp} \left(- \left(\frac{-\ln(1-X)}{Y} \right) \cdot Z \right)$, hvor X er PRR ved 1,5 år (76 uger), Y er tidspunkt for evaluering af rate (1,5 år) og Z er cykluslængde i år (0,5).	Forskellige på tværs af behandlingsarme	REGENCY
	CKD 1-3b komplet nyrerespons	$\mathbb{P}_{AD \rightarrow CR}$ for interventionsarmen $\mathbb{P}_{AD \rightarrow CR}$ for komparatorarmen $\mathbb{P}_{AD \rightarrow CR} = 1 - \text{eksp} \left(- \left(\frac{-\ln(1-X)}{Y} \right) \cdot Z \right)$, hvor X er CRR rate ved 76' uge, Y er tidspunkt for evaluering af rate (1,5	Forskellige på tværs af behandlingsarme	REGENCY



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
		år) og Z er cykluslængde i år (0,5).		
	CKD 1-3b aktiv sygdom	■ for interventionsarmen ■ for komparatorarmen $\mathbb{P}_{AD \rightarrow AD}$ $= 1 - \mathbb{P}_{AD \rightarrow PR}$ $- \mathbb{P}_{AD \rightarrow CR}$	Forskellige på tværs af behandlingsarme	Residualt
	CKD 4 aktiv sygdom	3,1 % Baseret på estimat fremsagt af kliniker	Ens på tværs af behandlingsarme	TA882
CKD 1-3b partiel nyrerespons	CKD 1-3b partiel nyrerespons	■ $\mathbb{P}_{PR \rightarrow PR}$ $= 1 - \mathbb{P}_{PR \rightarrow AD}$ $- \mathbb{P}_{PR \rightarrow CR}$	Ens på tværs af behandlingsarme	Residualt
	CKD 1-3b komplet nyrerespons	■ Beregnet på baggrund af pooled REGENCY data	Ens på tværs af behandlingsarme	REGENCY
	CKD 1-3b aktiv sygdom	■ Beregnet på baggrund af pooled REGENCY data	Ens på tværs af behandlingsarme	REGENCY
CKD 1-3b komplet nyrerespons	CKD 1-3b partiel nyrerespons	■ Beregnet på baggrund af pooled REGENCY data	Ens på tværs af behandlingsarme	REGENCY
	CKD 1-3b komplet nyrerespons	■ $\mathbb{P}_{CR \rightarrow CR}$ $= 1 - \mathbb{P}_{CR \rightarrow AD}$ $- \mathbb{P}_{CR \rightarrow PR}$	Ens på tværs af behandlingsarme	Residualt



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
	CKD 1-3b aktiv sygdom	█ Beregnet på baggrund af pooled REGENCY data	Ens på tværs af behandlingsarme	REGENCY
CKD 4 aktiv sygdom	CKD 4 aktiv sygdom	96,7 %	Ens på tværs af behandlingsarme	Residualt
	CKD 5 dialyse	3,3 %	Ens på tværs af behandlingsarme	Sugrue et al. (2019)
CKD 5 Dialyse	CKD 5 Dialyse	76,9 %	Ens på tværs af behandlingsarme	Residualt
	CKD 5 Transplantation	23,1 %	Ens på tværs af behandlingsarme Baseret på en antagelse om en transplantationsrate på 65 % hver andet år. Dvs. 23,08 hvert 6. måned.	NICE TA882
CKD 5 Transplantation	CKD 5 Dialyse	4 %	Ens på tværs af behandlingsarme	Sugrue et al. (2019)
	CKD 5 Transplantation	96 %	Ens på tværs af behandlingsarme	Residualt

Tabel 7 inkluderer ikke oplysninger om patienternes bevægelse til det syvende helbredsstadie, som er dødsstadiet. Desuden summerer transitionssandsynlighederne fra et givent helbredsstadie til de angivne helbredsstadier i kolonne 2 i Tabel 7 til 100 %. Det vil sige, at transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom til hhv. CKD 1-3b aktiv sygdom, CKD 1-3b partiel, CKD 1-3b komplet nyrerespons og CKD 4 aktiv sygdom for interventionsarmen summerer til 100 % på trods af, at det i modellen antages, at en andel af patienterne transitionerer til dødsstadiet fra CKD 1-3b aktiv sygdom. Transitionssandsynlighederne i Tabel 7 viser derfor ikke det fulde billede. I stedet gennemgås transitionssandsynlighederne til dødsstadiet i afsnit 4.2 og i afsnit 4.3 vises transitionssandsynlighederne i Tabel 7 og Tabel 10, når de er reskaleret så alle bevægelser fra et givent helbredsstadie summerer til 100 %.



4.1.1 Transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b aktiv sygdom

Transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom baseres på data for partielt nyrerespons (PRR) og komplet nyrerespons (CRR) på tværs af de to behandlingsarme fra REGENCY-studiet ved en opfølgningstid på 76 uger. PRR og CRR omregnes til 6 mdr. transitionssandsynligheder under antagelse af, at hazard raten er konstant (eksponentielfordelingen), at cykluslængden er 6 mdr. og opfølgningstiden 76 uger.

Ansøger anvender de samme transitionssandsynligheder i alle modellens cykler uafhængigt af, om man stadig modtager behandling med obinutuzumab + MMF+PDS eller MMF+PDS.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder CKD 1-3b aktiv sygdom

Medicinrådet har en række forbehold for transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom til hhv. CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel nyrerespons og komplet nyrerespons.

Det første forbehold angår niveauet af transitionssandsynlighederne til CKD 1-3b partiel og komplet nyrerespons. Erfaringer fra dansk klinisk praksis tilsiger, at man gør meget for at få kontrol over sygdommen i CKD 1-3b aktiv sygdom, når patienterne præsenterer med aktiv LN første gang eller har et relaps. Det vil sige, at man ville forvente, at de fleste patienter med CKD 1-3b aktiv sygdom modtager en behandling, så de responderer på behandlingen inden for 6 måneder efter entre af CKD 1-3b aktiv sygdom. Denne forventning er ikke afspejlet i transitionssandsynlighederne, hvor langt de fleste patienter med CKD 1-3b aktiv sygdom forbliver i pågældende helbredsstadie.

Det understøttes af en analyse af den interne validitet af sandsynligheden for at forblive i CKD 1-3b aktiv sygdom for to behandlingsarme. Ved sammenligning med et puljet estimat for selv samme helbredsstadie fra estimering af en multistadie Markov model baseret på observerede transitioner i REGENCY-studiet (dvs. hvor der ikke separeres på behandlingsarme) er transitionssandsynlighederne i Tabel 7 væsentligt højere end det puljede estimat. Mere specifikt, så er sandsynligheden for at forblive i CKD 1-3b aktiv sygdom [redacted] på baggrund af den puljede estimering (række 1 i Tabel 9, som gennemgås i næste afsnit 4.1.2), hvorimod sandsynlighederne er hhv. [redacted] og [redacted] i interventions- og komparatorarmen baseret på PRR og CRR ved uge 76.

Når CRR og PRR sandsynlighederne ved forskellige tidsnedslag betragtes, så indikerer de tidlige tidsnedslag (uge 24 og 50), at de fleste patienter opnår respons tidligt. Men når ansøger beregner halvårslige transitionssandsynlighederne til brug i modellen, tages der udgangspunkt i CRR og PRR ved uge 76 under antagelse om, at raten er konstant fra uge 0 til 76 (eksponentiel fordeling). I praksis betyder det, at den effekt der faktisk opstår relativt tidligt (før uge 76) fortyndes ud på flere cykler. Efter Medicinrådets henvendelse har ansøger muliggjort, at transitionssandsynlighederne i den første cyklus baseres på CRR og PRR målt ved uge 24, transitionssandsynlighederne i den anden cyklus på CRR og PRR målt ved uge 50, transitionssandsynlighederne ind til uge 76 på CRR og PRR målt ved uge 76. Ved cykler efter uge 76 anvendes CRR og PRR målt ved uge 76, der omregnes til 6 mdr. transitionssandsynligheder under antagelse af konstant hazard rate, som angivet i Tabel 7s første tre rækker.



Medicinrådet anvender ansøgers ændring i beregning af transitionssandsynlighederne, men bemærker, at modellen ideelt set burde have yderligere helbredsstadier eller tidsvarierende transitionssandsynlighederne, så alle patienter, der har haft forladt CKD 1-3b aktiv sygdom og vender tilbage til CKD 1-3b aktiv sygdom igen efter uge 76, starter med transitionssandsynlighederne baseret på uge 24 og så fremdeles. Dette er dog ikke muligt i modellen.

Da der er væsentlig usikkerhed forbundet med transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser. Den første følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynlighederne baseres på de omregnede 6 mdr. CRR og PRR sandsynligheder målt ved 76 uger. Den anden følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynlighederne baseres på de omregnede 6 mdr. CRR og PRR sandsynligheder målt ved 50 uger.

Det andet forbehold angår ansøgers antagelser vedr. effekten af obinutuzumab +MMF+PDS efter behandlingsophør. Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med at anvende de samme transitionssandsynligheder i alle modellens cykler uafhængigt af, om patienterne stadig modtager behandling eller ej. Ved anvendelse af de samme transitionssandsynligheder i alle cykler, så antager man implicit i modellens sene cykler, hvor patienterne er ophørt med behandling af obinutuzumab, at der fortsat er en virkning heraf.

På baggrund af REGENCY-studiet er det kun muligt at sige, at der stadig er en effekt af obinutuzumab efter 52 uger, hvor den sidste dosis er givet, og indtil 76 uger, hvor resultater for effekt er opgjort inden næste dosering.

Medicinrådet har undersøgt, hvorvidt der foreligger yderligere klinisk evidens, som kan understøtte en længerevarende effekt af obinutuzumab efter behandlingsophør. I vurderingen heraf er det blevet fundet relevant at inddrage NOBILITY-studiet, som er et fase II-studie, der sammenligner obinutuzumab i tillæg til MMF+PDS med MMF+PDS alene [20]. I NOBILITY følges ca. 60 patienter i hver behandlingsarm, som får behandling i uge 2, 24 og 26. Resultaterne opgøres ved uge 52 og 104. Der er lidt færre patienter, der opnår CRR i uge 52, ved behandling med obinutuzumab i NOBILITY sammenlignet med REGENCY (35 % i uge 52 i NOBILITY vs. 46 % i uge 76 i REGENCY), men i NOBILITY bevares effekten frem til uge 104. Studiet viser samtidig, at mens 93 % af patienterne er B-celledepleterede ved 52 uger (0,5 år efter behandlingsophør) er kun 16 % fortsat B-celledepleterede ved 104 uger (1,5 år efter behandlingsophør).

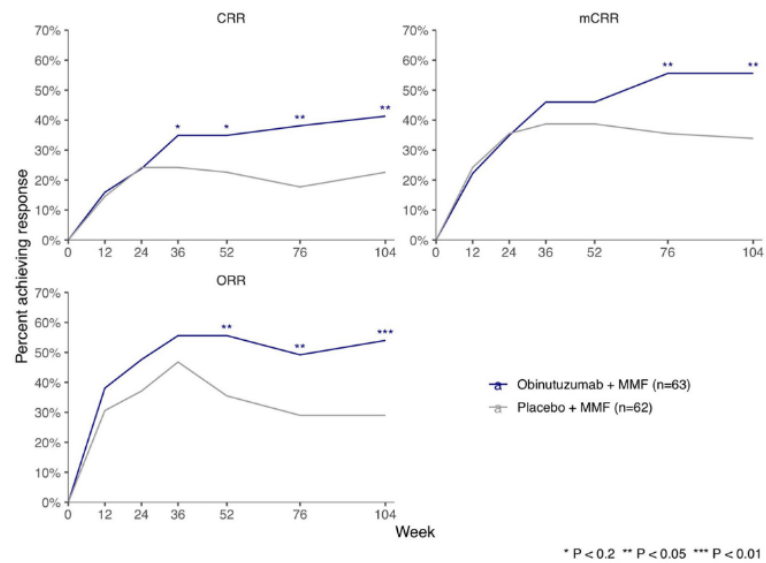


Figure 2 Renal responses over time. CRR, complete renal response; mCRR, modified CRR; MMF, mycophenolate mofetil; ORR, overall renal response.

Figur 4. Komplet nyrerenspons (CRR) og generelt nyrerenspons (ORR) i NOBILITY. Patienterne modtog behandling i uge 0, 2, 24 og 26 [20].

Medicinerådet anvender dette som grundlag for at antage, at virkningen af obinutuzumab begynder at aftage 76 uger efter sidste behandling (svarende til den behandlingsvarighed efter behandlingsophør, der er vist i NOBILITY), dvs. 2,5 år efter modellens start og at effekten er helt forsvundet 3,5 år efter den sidste dosering. I modellen betyder det, at transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom til CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel nyrerenspons og komplet nyrerenspons er de samme på tværs af de to behandlingsarme og lig transitionssandsynlighederne i komparatorarmen 3,5 år efter behandlingsophør. Da der er usikkerhed forbundet med både længden af behandlingseffekten og hvornår effekten er helt aftaget udfører Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor begge varierer.

Slutteligt skal det tilføjes, at patienterne i modellen ikke genbehandles med obinutuzumab eller MMF+PDS efter behandlingsophør og relaps. Selv hvis det antages, at effekten af obinutuzumab er helt aftaget fra en given cyklus og frem, så er transitionssandsynlighederne stadig baseret på REGENCY, blot for komparatorarmen og her er der en effekt af MMF+PDS.

4.1.2 Transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b partiel nyrerenspons og CKD 1-3b komplet nyrerenspons

Ansøger estimerer transitionssandsynligheder fra og imellem CKD 1-3b-stadierne og dødsstadiet på baggrund af en multistadie Markov model ved brug af observerede transitioner fra REGENCY-studiet. I den sundhedsøkonomiske analyse bruges de estimerede transitionssandsynligheder fra pågældende estimering til at oplyse transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b partiel og komplet nyrerenspons til CKD 1-3b helbredsstadierne.



Markov-modellen har fire stadier: 1) aktiv sygdom, 2) partiel nyrerespons, 3) komplet nyrerespons og 4) død. I løbet af studiets opfølgningstid tælles, hvor mange patienter, der bevæger sig fra aktiv sygdom til de resterende stadier, se Tabel 8.

Tabel 8. Overordnede antal bevægelser talt i løbet af REGENCY-studiets opfølgningstid

Fra/til	Aktiv sygdom	Partiel nyrerespons	Komplet nyrerespons	Død
Aktiv sygdom	■	■	■	■
Partiel nyrerespons	■	■	■	■
Komplet nyrerespons	■	■	■	■

Til at beregne transitionssandsynlighederne per 6. måned estimeres modellen i R. De estimerede transitionssandsynligheder er angivet i Tabel 9.

Tabel 9. Transitionssandsynligheder estimeret på baggrund af REGENCY

Fra/til	Aktiv sygdom	Partiel nyrerespons	Komplet nyrerespons	Død
Aktiv sygdom	■	■	■	■
Partiel nyrerespons	■	■	■	■
Komplet nyrerespons	■	■	■	■
Død	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b partiel og komplet nyrerespons.

4.1.3 Transitionssandsynligheder fra CKD 4 aktiv sygdom

Når patienterne er progredieret til CKD 4, så er det ikke længere muligt at bevæge sig tilbage til helbredsstadierne i CKD 1-3b. Det skyldes den irreversible nyreskade, som patienterne antages at have fået ved pågældende sygdomsstadie. Det betyder, at det alene er muligt at forblive i CKD 4 eller bevæge sig til CKD 5 dialyse eller dødsstadiet.



Transitionssandsynligheden til CKD 5 dialyse baseres på Sugrue et al. (2019). Sugrue et al. (2019) er en systematisk litteraturgennemgang af sundhedsøkonomiske modeller for kronisk nyresygdom (CKD). Selvom fokus i Sugrue et al. (2019) er CKD-stadier (1-5), som anvendes i den sundhedsøkonomiske model, så er fokus ikke på patienter med lupus nefritis, men kronisk nyresygdom generelt, inklusiv diabetisk nefropati. Derudover tages der i Sugrue et al. (2019) udgangspunkt i en referencecase, hvor patienterne er 50 år ved indtrædelse i modellen, hvilket er væsentligt højere end for patienter med Lupus Nefritis.

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinerådet vurderer, at Sugrue et al. (2019) kan bruges til at oplyse transitionssandsynligheden mellem CKD 4 aktiv sygdom til CKD 5 dialyse.

Det bemærkes dog, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med overførbareheden af transitionssandsynligheden fra Sugrue et al. (2019). Det skal blandt andet ses i lyset af, at patienterne i Sugrue et al. (2019) lider af kronisk nyresygdom generelt med komorbiditeter (inkl. diabetisk nefropati), samt at de er ældre (50 år i modellerne). Medicinerådet vurderer, at transitionssandsynligheden fra Sugrue et al. (2019) potentielt er overestimeret sammenlignet med en tilsvarende transitionssandsynlighed baseret på patienter med lupus nefritis. Som en følsomhedsanalyse nedjusteres transitionssandsynlighed med 10 %.

4.1.4 Transitionssandsynligheder fra CKD 5 dialyse

Transitionssandsynligheden fra CKD 5 dialyse til CKD 5 transplantation baseres på NICE TA882. I rapporten vurderes det, at sandsynligheden for at få en transplantation over to år er 65 %. Det omregnes til en transplantationssandsynlighed på 23,1 % over 6 måneder.

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinerådet anvender ansøgers estimat for transplantationssandsynligheden over 6 måneder. Men tilføjer, at erfaringer fra dansk klinisk praksis er, at så snart en patient skal have dialyse, så bliver patienten skrevet på venteliste til transplantation og hvis sygdommen er aktiv, så er det en forudsætning for transplantationen, at sygdommen er kommet under kontrol inden. Medicinerådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis i gennemsnit vil gå omtrent 2 år, før patienterne modtager en transplantation efter de er opstartet dialyse. Der er dog væsentlige regionale forskelle i, hvor lang tid patienterne står på venteliste til transplantation i Danmark.

4.1.5 Transitionssandsynligheder fra CKD 5 transplantation

Når patienterne er nået til CKD 5 transplantation, så vil de fleste forblive i det helbredsstadie i hver cyklus. Der er dog en lille andel af patienterne, der bevæger sig tilbage til CKD 5 dialyse. Transitionssandsynligheden fra CKD 5 transplantation til CKD 5 dialyse baseres på Sugrue et al. (2019) og estimeres til 4 % over 6 måneder.



Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse vedr. transitionssandsynligheden fra CKD 5 transplantation til CKD 5 dialyse. Transitionssandsynligheden baseres på Sugrue et al. (2019), som allerede er beskrevet i afsnit 4.1.3, hvor det vurderes, at det er tvivlsomt, at resultaterne kan overføres til danske forhold for patienter med lupus nefritis af klasse III, IV og/eller V. Medicinerådet vurderer, at der gælder de samme forbehold her og udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynligheden nedjusteres med 10 %.

4.2 Mortalitet

Patienternes bevægelse til dødsstadiet baseres enten på estimerede værdier på baggrund af data fra REGENCY-studiet eller det eksterne studie Sugrue et al. (2019). I Tabel 10 præsenteres de antagne transitionssandsynligheder.

Tabel 10. Transitionssandsynligheder til dødsstadiet i den sundhedsøkonomiske model

Fra helbredsstadiet til dødsstadiet	Transitionssandsynlighed	Kilde
CKD 1-3b aktiv sygdom	████	REGENCY
CKD 1-3b partiel nyrerespons	XXXX	REGENCY
CKD 1-3b komplet nyrerespons	XXXX	REGENCY
CKD 4 aktiv sygdom	3,9 %	Sugrue et al. (2019)
CKD 5 dialyse	8,5 %	Sugrue et al. (2019)
CKD 5 transplantation	2,6 %	Sugrue et al. (2019)

Metoden til at estimere transitionssandsynlighederne på baggrund af REGENCY-studiet er beskrevet i afsnit 4.1.2, hvor observerede transitioner bruges til estimering af en multistadie markov model.

Medicinerådets vurdering af mortalitet

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. mortalitet. Men understreger, at der er en række usikkerheder forbundet både med estimeringen af transitionssandsynlighederne til dødsstadiet på baggrund af REGENCY-studiet og ved anvendelse af estimater fra Sugrue et al. (2019) i modellens sene helbredsstadier.

Medicinerådet bemærker, at transitionssandsynlighederne estimeret på baggrund af REGENCY-studiet baseres på meget få observationer.

██
██
██
██
██
██



Medicinrådet vurderer, at overførbareheden af mortalitetsestimaterne fra Sugrue et al. (2019) er udfordret grundet forskelle i patientpopulationer. Patientpopulationen i Sugrue et al. (2019) har kronisk nyresygdom generelt inkl. diabetes og er ældre end den gennemsnitlige lupus nefritis patient. Af de årsager kan transitionssandsynlighederne fra Sugrue et al. (2019) være overestimerede ift. transitionssandsynlighederne for en patientpopulation af lupus nefritis patienter. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynlighederne nedjusteres med 10 %.

4.3 Samlet oversigt over transitionssandsynligheder mellem modellens 7 helbredsstadier

I Tabel 11 og præsenteres de reskalerede transitionssandsynligheder mellem modellens 7 helbredsstadier.

Tabel 11. Reskalerede transitionssandsynligheder anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Fra/til	CKD 1-3b aktiv sygdom	CKD 1-3b partiel nyrerespons	CKD 1-3b komplet nyrerespons	CKD 4 aktiv sygdom	CKD 5 dialyse	CKD 5 transplantation	død
CKD 1-3b aktiv sygdom	■	■	■	Int ¹ : 3,0 % Kom ² : 3,0 %	0 %	0 %	■
CKD 1-3b partiel nyrerespons	■	■	■	0,0 %	0 %	0 %	■
CKD 1-3b komplet nyrerespons	■	■	■	0,0 %	0 %	0 %	■
CKD 4 aktiv sygdom	0 %	0 %	0 %	92,9 %	3,2 %	0 %	3,9 %
CKD 5 dialyse	0 %	0 %	0 %	0 %	70,4 %	21,1 %	8,5 %
CKD 5 transplantation	0 %	0 %	0 %	0 %	3,9 %	93,5 %	2,6 %



Fra/til	CKD 1-3b aktiv sygdom	CKD 1-3b partiel nyrerespons	CKD 1-3b komplet nyrerespons	CKD 4 aktiv sygdom	CKD 5 dialyse	CKD 5 transplantation	død
Død	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %

1) Int: interventionsarm obinutuzumab+MMF+PDS. 2) Kom: komparatorarm MMF+PDS

4.4 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Den gennemsnitlige tid i hvert helbredsstadie i ansøgers analyse fremgår af Tabel 12. I interventionsarmen er den samlede gennemsnitlige tid i modellen ca. 36,5 år, hvorimod den for patienterne i komparatorarmen er ca. 2 år kortere 34,1 år.

Forskellen i den samlede gennemsnitlige tid i modellen mellem behandlingsarmene drives primært af forskellen i tiden i helbredsstadiet CKD 1-3b med komplet respons. Patienterne i interventionsarmen opholder sig her ca. 14,7 år, hvor patienterne i komparatorarmen til sammenligning opholder sig ca. 11 år (en absolut forskel på 3,7 år). Årsagen til forskellen på 3,7 år ikke slår fuldt igennem på den samlede gennemsnitlige tid, er at patienterne i interventionsarmen opholder sig marginalt kortere tid i CKD 4 aktiv sygdom, CKD 5 dialyse og transplantation og CKD 1-3b med aktiv sygdom.

Det overordnede billede som tegnes, er altså, at patienterne i interventionsarmen får længere tid i et tidligt helbredsstadie, hvor sygdommen er under kontrol og der ingen opblussen i inflammation er (CKD 1-3b komplet respons). Samtidig med at de har kortere opholdstid i helbredsstadiet CKD 1-3b med aktiv sygdom, som er det helbredsstadie, hvorfra patienterne bevæger sig videre i modellen og oplever en større sygdomsbyrde i de senere helbredsstadier indtil den sidste behandlingsmulighed er transplantation.

Tabel 12. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

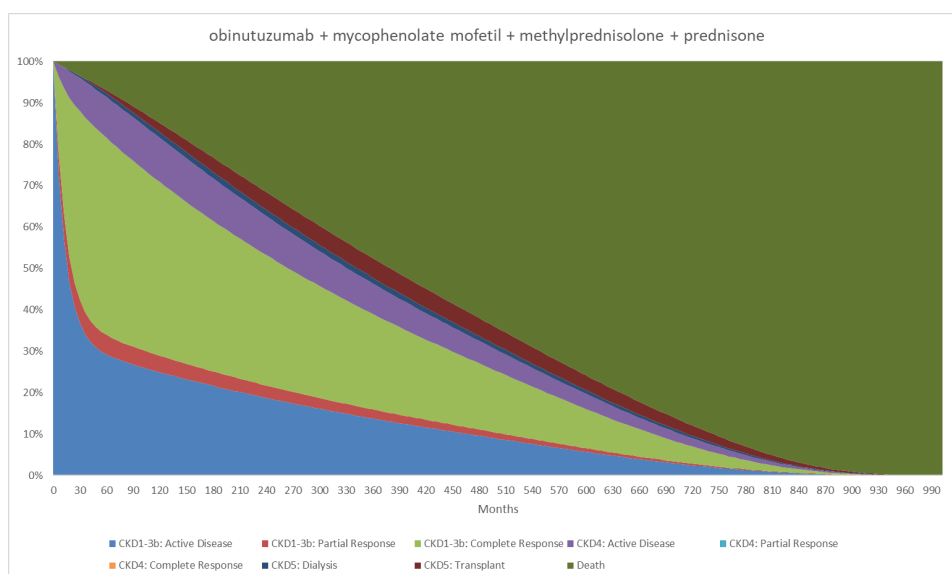
	Obinutuzumab + MMF + PDS, mdr. (år)	MMF + PDS, mdr. (år)	Forskel
CKD 1-3b aktiv sygdom	121,2 (10,1)	131,7 (11,0)	-10,5 (-0,9)
CKD 1-3b partiel respons	17,8 (1,5)	15,0 (1,2)	2,8 (0,2)
CKD 1-3b komplet respons	176,2 (14,7)	132,2 (11,0)	44,0 (3,7)
CKD 4 aktiv sygdom	51,0 (4,2)	55,5 (4,6)	-4,6 (-0,4)
CKD 5 dialyse	9,0 (0,7)	9,8 (0,8)	-0,9 (-0,1)
CKD 5 transplantation	27,1 (2,3)	29,9 (2,5)	-2,8 (-0,2)



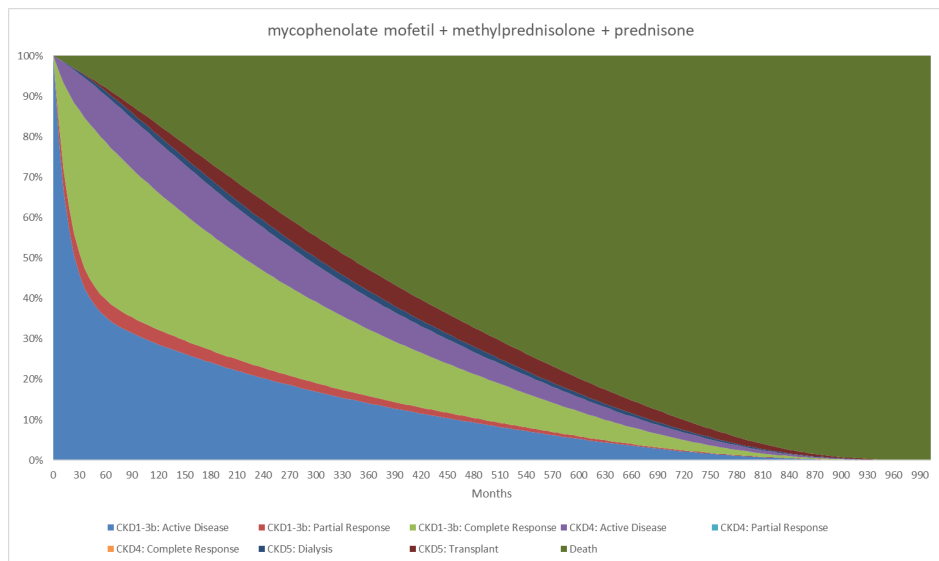
	Obinituzumab + MMF + PDS, mdr. (år)	MMF + PDS, mdr. (år)	Forskel
Totale levetid	437,6 (36,5)	409,4 (34,1)	28,2 (2,3)

Den relativt lille forskel i opholdsvarighed i modellens sene helbredsstadier CKD 4, CKD 5 dialyse og CKD 5 transplantation (i gennemsnit 2,9 mdr.) skyldes i høj grad, at patienternes bevægelser i de to behandlingsarme er modelleret ens med samme transitionssandsynligheder. Det medfører, at det er forskellene målt i REGENCY for de tidlige helbredsstadier, der oversættes til en overlevelsesgevinst i form af ca. 2,3 år.

I Figur 3 og Figur 4 præsenteres Markov traces for de to behandlingsarme. Ved sammenligning af de to figurer, så er det mest fremtrædende mønster netop forskellen i det lysegrønne areal, som afspejler patienters tid i helbredsstadiet CKD 1-3b komplet nyrerespons. Et areal, der er større i Figur 3 for interventionsarmen end i Figur 4 for komparatorarmen.



Figur 5. Markov trace for interventionsarmen, der grafisk afspejler patienternes opholdstid i hvert helbredsstadie



Figur 6. Markov trace for komparatorarmen, der grafisk afspejler patienternes opholdstid i hvert helbredsstadie

Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinerådet vurderer, at den modellerede tid i de forskellige helbredsstadier er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af særligt usikkerhederne vedr. transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom til CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel nyrerespons og komplet nyrerespons samt transitionssandsynlighederne baseret på det eksterne studie Sugrue et al. (2019), se afsnit 4.1.1, 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5 og 4.2 for en uddybning.

I tillæg til det vurderer Medicinerådet, at patienternes opholdstid i helbredsstadiet CKD 1-3b aktiv sygdom på 11 år i ansøgers analyse (ca. 1/3 af patienternes resterende levetid) for komparatoren virker urealistisk baseret på erfaringer fra dansk klinisk praksis. Medicinerådet bemærker, at de estimerede 11 år i modellen, ikke afspejler et kontinuerligt og ubrudt ophold af patienterne i helbredsstadiet, men nærmere afspejler at patienterne bevæger sig mellem CKD 1-3b aktiv sygdom, CKD 1-3b partiel og komplet nyrerespons over flere år. Erfaringer fra dansk klinisk praksis er dog, at de fleste patienter får ro på deres sygdom og selvom de oplever periodevis opblussen i form af flares, så vil forventningen være, at de i gennemsnit opholder sig relativt længere tid i helbredsstadiet CKD 1-3b komplet nyrerespons end i CKD 1-3b aktiv sygdom.

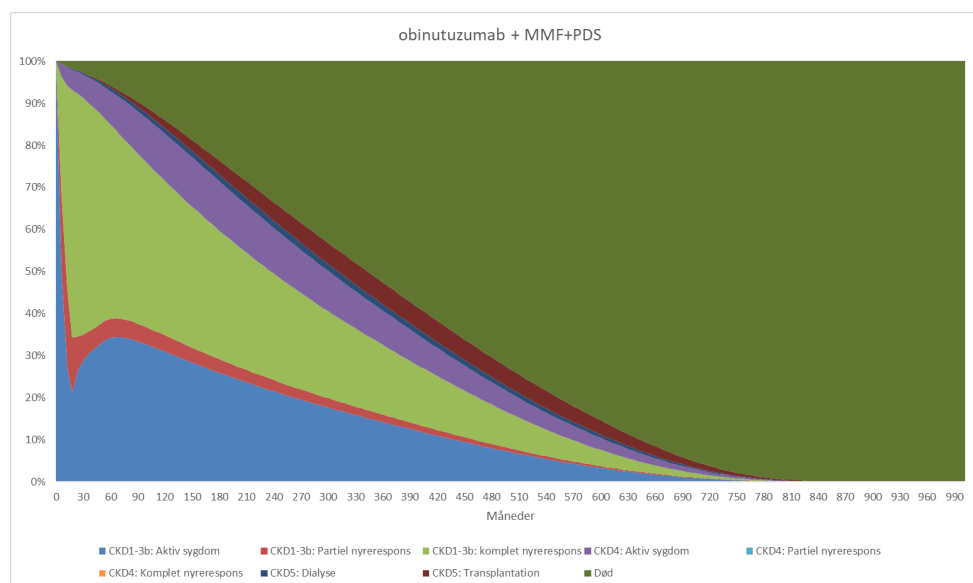


Tabel 13. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

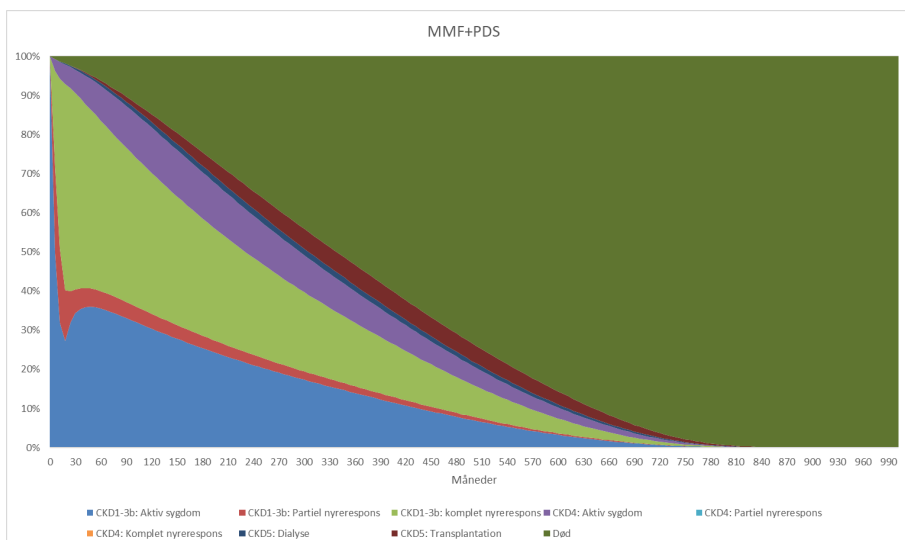
	Obinutuzumab +MMF+PDS	MMF+PDS	Forskel
CKD 1-3b aktiv sygdom	118,7 (9,9)	119,5 (10,0)	-0,8 (-0,1)
CKD 1-3b partiel respons	17,0 (1,4)	17,1 (1,4)	0,0 (0,0)
CKD 1-3b komplet respons	140,8 (11,7)	135,7 (11,3)	5,1 (0,4)
CKD 4 aktiv sygdom	49,6 (4,1)	50,0 (4,2)	-0,4 (0,0)
CKD 5 dialyse	8,6 (0,7)	8,6 (0,7)	-0,1 (0,0)
CKD 5 transplantation	25,0 (2,1)	25,2 (2,1)	-0,3 (0,0)
Totale levetid	359,7 (30,0)	356,1 (29,7)	3,6 (0,3)

Forskellen mellem den gennemsnitlige modellerede tid i de enkelte helbredsstadier i ansøgers analyse Tabel 12 og i Medicinrådets analyse Tabel 13 er særligt drevet af antagelser vedr. effekten af obinutuzumab efter behandlingsophør. Med Medicinrådets antagelser vedr. effekten af obinutuzumab, der opretholdes 1,5 år efter behandlingsophør og er aftaget efter yderligere 2 år, forsvinder meget af forskellen mellem de to behandlingsarme i modellens tidlige helbredsstadier (CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel nyrerespons og komplet nyrerespons).

Medicinrådets Markov traces præsenteres Figur 5 og Figur 6.



Figur 7. Markov trace for interventionsarmen i Medicinrådets analyse, der grafisk afspejler patienternes opholdstid i hvert helbredsstadie



Figur 8. Markov trace for komparatorarmen i Medicinrådets analyse, der grafisk afspejler patienternes opholdstid i hvert helbredsstadie

I begge figurer er der en betydelig stigning i andel patienter i helbredsstadiet CKD 1-3b aktiv sygdom efter cyklus 3. Det skyldes valg af transitionssandsynligheder, der baseres på CRR og PRR målinger i uge 24, 50 og 76, hvorefter der anvendes 6 mdr. transitionssandsynligheder baseret på sandsynligheden for CRR og PRR målt i uge 76. Derudover er stigningen i interventionsarmen større end i komparatorarmen delvist på grund af antagelser vedr. varighed af behandlingseffekt af obinutuzumab efter behandlingsophør.

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for tre forskellige kilder, herunder EQ-5D-5L fra REGENCY, EQ-5D-3L fra NICE TA882 [15] og EQ-5D-3L fra Medicinrådets vurdering af limfidase [21], se Tabel 14.

Instrumentet EQ-5D-5L og de to EQ-5D-3L-instrumenter anvendes alle til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.



Tabel 14. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi­sing til beskrivelse
EQ-5D-5L	16 mdr. (22. juni 2023)	Effekt og nytteværdier	REGENCY	Afsnit 5.1.2
EQ-5D-3L		Nyttéværdier	NICE TA882. Hvor nytteværdierne beregnes med udgangspunkt engelske nytteværdier fra AURORA 1 [22] og AURORA 2 [23] og fald fra Jesky et al. (2016) [24]	Afsnit 5.1.3
EQ-5D-3L		Nyttéværdier	Medicinrådets vurdering af limfidase [21] baseret på data fra Eriksson et al. (2017) [25]	Afsnit 5.1.4

5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har ikke udført en målrettet systematisk litteratursøgning specifik i forhold til en dansk kontekst. De eksterne kilder, der anvendes til at oplyse nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model, er håndsøgt.

5.1.2 EQ-5D-5L fra REGENCY

5.1.2.1 EQ-5D-5L og studiedesign

EQ-5D-5L består af to komponenter: den deskriptive del EQ-5D-5L og den visuelle skala EQ-VAS.

EQ-5D-5L er et generisk, valideret spørgeskema, som patienterne besvarer på baggrund af deres oplevede helbredstilstand indenfor fem domæner: 1) bevægelighed, 2) personlig pleje, 3) sædvanlige aktiviteter, 4) smerte og ubehag og 5) angst og depression. Patienternes besvarelser af spørgeskemaet opsummeres i form af en nytteindeksscore, der rangerer fra 0 til 100. Ved EQ-VAS måles patienternes helbredsstatus på en skala fra 0 til 100.



Forud for analyse var ansøgers forventning til det indsamlede helbredsrelaterede livskvalitetsdata fra REGENCY, at EQ-5D-5L nytteindeksscorene ville udvikle sig ens over tid på tværs af de to behandlingsarme.

Ansøger angiver desuden, at instrumentet er blevet anvendt, som det er valideret til og at der er ikke blevet identificeret potentielle kilder til bias, hvilket skal ses i sammenhæng med en høj besvarelsesrate på tværs af de to behandlingsarme over tid.

5.1.2.2 Dataindsamling

Spørgeskemaet blev udfyldt i klinikkerne ved baseline, uge 25, 50 og 76. Udfyldelsen skete inden lægemiddeladministration, inden patienterne fik information om deres sygdomsstatus og inden udfyldelse af andre spørgeskemaer.

Efter udfyldelsen af spørgeskemaet, blev patienternes besvarelser gennemgået af ansat personale, hvorpå patienterne blev opfordret til at afklare tvetydige besvarelser og bekræfte, at manglende besvarelser af enkeltdomæner var intentionelle.

I Tabel 15 præsenteres et overblik over besvarelser på tværs af de to behandlingsarme og fordelt på helbredsstadierne for CKD 1-3b med hhv. Aktiv sygdom, komplet nyrerespons og partiel nyrerespons. Samlet set er der [redacted] besvarelser af spørgeskemaet, som fordeles forholdsvist ligeligt mellem de to behandlingsarme.

Tabel 15. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier

Behandlingsarm	Helbredsstadiet	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
Obinutuzumab + MMF+PDS	CKD 1-3b aktiv sygdom	[redacted]	[redacted]
	CKD 1-3b komplet nyrerespons	[redacted]	[redacted]
	CKD 1-3b partiel nyrerespons	[redacted]	[redacted]
MMF+ PDS	CKD 1-3b aktiv sygdom	[redacted]	[redacted]
	CKD 1-3b komplet nyrerespons	[redacted]	[redacted]
	CKD 1-3b partiel nyrerespons	[redacted]	[redacted]



Tabel 17. Overblik over besvarelser MMF+PDS

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	████	████	████	████
Uge 24	████	████	████	████
Uge 50	████	████	████	████
Uge 76	████	████	████	████

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

5.1.2.3 Resultater

I Tabel 18 rapporteres den gennemsnitlige EQ-5D-5L nytteindeksscore med danske præferencevægte ved baseline og de tre indsamlingstidspunkter.

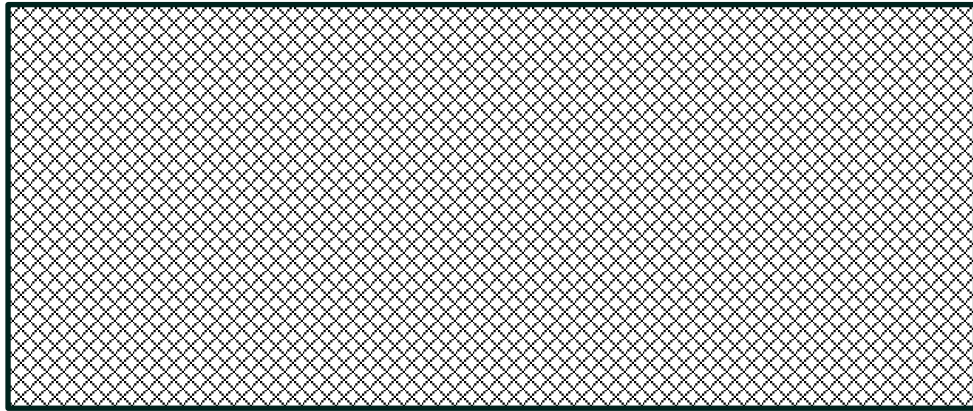
For begge behandlingsarme, er der en stigning i den gennemsnitlige nytteindeksscore mellem baseline og uge 24. Fra uge 24 og frem er nytteindeksscoren relativt stabile. Når nytteindeksscorerne sammenlignes mellem behandlingsarmene, så er der ikke nogen signifikante forskelle hverken ved baseline eller over tid.

Tabel 18. Resultater for Obinutuzumab + MMF+PDS og MMF+PDS

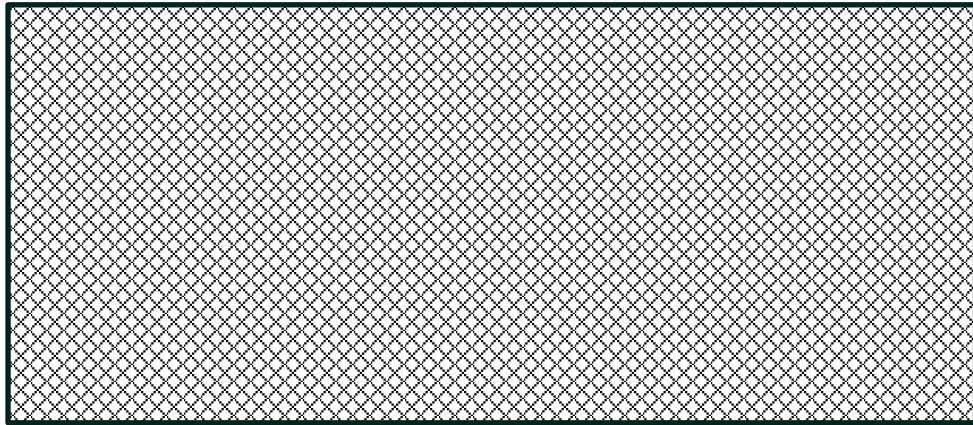
Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	████	████	████
Uge 24	████	████	████
Uge 50	████	████	████
Uge 76	████	████	████



I Figur 9 præsenteres udviklingen i nytteindeksscorerne mellem behandlingsarmene ift. baseline grafisk.



Figur 9. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L nytteindeksscore



Figur 10. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-VAS

5.1.3 EQ-5D-3L fra NICE TA882

Ansøger bruger nytteværdier fra TA882 [15] i helbredsstadiet CKD 4 aktiv sygdom. Mere specifikt baseres de relevante nytteværdier i TA882 på nytteværdien i CKD 1-3a aktiv sygdom fra AURORA 1 [22]+ AURORA 2 [23] (kliniske studier, der sammenligner effekten af voclosporin + MMF med baggrundsbehandlingen MMF) og nytteforholdet mellem CKD 3a og CKD 4 estimeret i Jesky et al. (2016) [24].

I den følgende overordnede beskrivelse af TA882 og Jesky et al. (2016) lægges der vægt på helbredsstadierne CKD 1-3a og CKD 4, mens de estimerede nytteværdier for de øvrige helbredsstadier rapporteres for kompletthed og med henblik på at vurdere den interne konsistens.

5.1.3.1 Instrument og studiedesign

Både i AURORA 1+2 og Jesky et al. (2016) anvendes instrumentet EQ-5D-3L med britiske præferencevægte til at belyse patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Det



bemærkes dog, at EQ-5D-3L i AURORA-studierne er mappet fra SF-36 via mappingalgoritmen af Rowen et al. (2009), for yderligere informationer henvises til NICE TA882 [15].

AURORA 1+2

AURORA 1 er et fase 3, dobbeltblindet RCT med en opfølgningstid på 52 uger, der sammenligner effekt og sikkerhed mellem voclosporin + MMF med baggrundsbehandlingen MMF. AURORA 2 er et langtidsforlængelsesstudiet, der følger patienterne fra AURORA 1 i yderligere 24 måneder efter de 52 uger i AURORA 1.

Patientpopulationen i AURORA 1+2 udgøres af voksne patienter med aktiv LN-klasse III, IV og/eller V. Medicinrådets har tidligere vurderet patientpopulationen i AURORA 1+2 som led i vurderingen af voclosporin [26]. Her blev det vurderet, at populationen langt overvejende er sammenlignelig med den relevante population i dansk klinisk praksis.

Jesky et al. (2016)

Jesky et al. (2016) er et kohortestudie, som går under navnet RIISC. Patienterne i studiet har alle kronisk nyresygdom (CKD), som endnu ikke er så fremskreden, at dialyse eller transplantation er nødvendig. En større andel af patienterne er komorbide, hvoraf den hyppigst angivne komorbiditet er diabetes (34 %). Patienternes gennemsnitlige alder er 64 år og langt størstedelen af patienterne er mænd (61,8 %).

5.1.3.2 Dataindsamling

AURORA 1+2

Besvarelser af SF-36-spørgeskemaet blev indsamlet i uge 12, 24, 52 (AURORA 1) og derefter hver 6. måned indtil 36 måneder (AURORA 2). Det har ikke været muligt på baggrund af NICE TA882, eller Medicinrådets egen vurdering af voclosporin, at finde frem til beskrivende statistik på manglende besvarelser over tid eller på tværs af de to behandlingsarme.

Jesky et al. (2016)

Helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet ved baseline og udgør den eneste måling. Ved målingen var patienterne enten i CKD 1-3a eller CKD 4.

5.1.3.3 Resultater

AURORA 1+2

I NICE TA882 blev det besluttet at tage et vægtet gennemsnit af nytteværdierne fra hhv. AURORA 1 (de første 52 uger) og AURORA 2 (de efterfølgende 24 uger). De estimerede nytteværdier er præsenteret i Tabel 19.



Tabel 19. Nyttværdier for CKD 1-3a i NICE TA882

Helbredsstadie	Nyttværdi [95 % CI]
CKD 1-3a aktiv sygdom	0,75 [0,3; 0,99]
CKD 1-3a partiel nyrerespons	0,80 [0,35; 1]
CKD 1-3a komplet nyrerespons	0,81 [0,43; 0,99]

Jesky et al. (2016)

De estimerede nyttværdier i Jesky et al. (2016) præsenteres i Tabel 20 og baseres på britiske præferencevægte.

Tabel 20. Estimerede nyttværdier i Jesky et al. (2016)

Helbredsstadie	Gennemsnit [95 % CI]
CKD 1-2	0,85 [0,70; 1]
CKD 3a	0,80 [0,69; 1]
CKD 3b	0,80 [0,68; 1]
CKD 4	0,74 [0,62; 0,85]
CKD 5	0,73 [0,62; 1]

Når nyttefaldet mellem enten CKD 3a og CKD 4 beregnes, så fås en værdi på 0,055 baseret på Tabel 20.

Når nytteniveauet for CKD 1-3a aktiv sygdom på 0,75 baseret på AURORA 1+2 samt et nyttefald på 0,055 fra Jesky et al. (2016) anvendes fås en nyttværdi for CKD 4 aktiv sygdom på 0,69 (95 % CI: 0,41, 0,91).

5.1.4 EQ-5D-3L fra Eriksson et al. (2017)

Ansøger bruger Eriksson et al. (2017) til at belyse patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i helbredsstadierne CKD 5 dialyse og CKD5 transplantation. I den følgende beskrivelse af studiet fokuseres der derfor på netop de to helbredsstadier. De estimerede nyttværdier for de andre helbredsstadier rapporteres for kompletthed og med henblik på at vurdere studiets interne konsistens.

5.1.4.1 Instrument og studiedesign

Eriksson et al. (2017) er et observationelt tværsnitstudie baseret på patientrapporterede spørgeskemabesvarelser af EQ-5D-3L for patienter bosat i Danmark, Finland, Norge eller Sverige.



Populationen i studiet består af patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) og der skelnes mellem fire forskellige helbredsstadier: CKD 1-3, CKD 4-5, dialyse og nyretransplantation.

Patienterne i Eriksson et al. (2017) er i gennemsnit 64 år, når de er i dialyse og 59 år, når de får en nyretransplantation. Til sammenligning er patienterne i ansøgers model i gennemsnit 61 år gamle, når de får dialyse og omkring 62, når de bliver nyretransplanteret, jf. den gennemsnitlige modellerede tid i de enkelte helbredsstadier i afsnit 4.4.

5.1.4.2 Dataindsamling

Spørgeskemabesvarelser af EQ-5D-3L er indsamlet ml. april og december 2014. Data blev indsamlet i forbindelse med rutinekontakt eller klinisk opfølgning.

Da der er tale om et tværsnitsstudie er der ingen tidlig dimension og hver patient har kun besvaret surveyet én gang. I studiet angives det, at størstedelen af besvarelserne er baseret på danske patienter (49 %).

5.1.4.3 Resultater

De estimerede nytteværdier præsenteres i Tabel 21 og baseres på danske præferencevægte.

Den højeste nytteværdi estimeres til 0,87 for helbredsstadiet CKD 1-3, hvorefter den helbredsrelaterede livskvalitet falder til 0,82 ved progression til CKD 4-5. Den laveste nytteværdi er estimeret for patienter i dialyse til 0,73. Når patienterne er blevet nyretransplanteret, så stiger nytten til 0,85 og rammer næsten nytteniveauet for patienterne i CKD 1-3.

Tabel 21. Estimerede nytteværdier for dialyse og transplantation i Eriksson et al. (2017)

Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]
CKD 1-3	0,87 [0,84; 0,90]
CKD 4-5	0,82 [0,77; 0,87]
Dialyse	0,73 [0,67; 0,79]
Transplantation	0,85 [0,81; 0,89]

5.1.5 Medicinrådets vurdering af instrumenter for HRQoL

Overordnet set, vurderer Medicinrådet, at det er uhensigtsmæssigt, at der anvendes instrumenter med forskelligt antal svarkategorier (3L vs. 5L) og forskellige præferencevægte (UK vs. DK). Derfor lægger Medicinrådet i vurderingen af nytteværdierne stor vægt på den kliniske plausibilitet af nytteværdierne på tværs af de enkelte stadier. Medicinrådet har opfordret ansøger til at mappe fra EQ-5D-3L til EQ-5D-



5L og at bruge danske præferencevægte, men ansøger oplyser, at de ikke har adgang til individdata fra de tilgrundliggende analyser og at det derfor ikke har været muligt.

EQ-5D-5L fra REGENCY

Besvarelsesandelene for EQ-5D-5L fra REGENCY-studiet var konsekvent høje i studiet og sammenlignelige på tværs af behandlingsarme.

Medicinrådet bemærker, at patienterne først modtog behandling med lægemidlerne efter deres udfyldelse af spørgeskemaet. Overordnet set kan det betyde, at eventuelle bivirkninger ikke er indfanget af de gennemsnitlige nytteindeksscorer på tværs af behandlingsarme og over tid.

Ydermere vil en potentiel nyttepåvirkning af lægemiddeladministration ikke være afspejlet i data. Hertil skal det nævnes, at patienterne i REGENCY-studiet modtog IV infusion i begge behandlingsarme ved administration, men at man i dansk klinisk praksis ved behandling med MMF+PDS som udgangspunkt ikke giver IV infusion udover tre indledende behandlinger med methylprednisolon i de tre første dage af behandlingsregimet. I det omfang patienternes HRQoL påvirkes af IV infusion vil HRQoL i interventionsarmen potentielt være overestimeret sammenlignet med komparatorarmen.

EQ-5D-3L fra NICE TA882

Medicinrådet vurderer, at AURORA 1+2 kan danne grundlag for beregning af nytteværdier til anvendelse i den sundhedsøkonomiske model, mens overførbareheden af nyttefaldet fra Jesky et al. (2017) er forbundet med væsentlig usikkerhed. Det skyldes særligt, at patientpopulationen i Jesky et al. (2017) ikke specifikt har lupus nefritis, men kronisk nyresygdom generelt, hvoraf en større andel har diabetes (34 %). Patienter med diabetes og kronisk nyresygdom vil som regel have flere symptomer ved samme nyrefunktion end patienter med lupus nefritis, hvorfor HRQoL for patienter med lupus nefritis formentlig er højere end i studiet.

Derudover er patienterne i studiet væsentligt ældre (64 år vs. 42 år i en dansk lupus nefritis patientpopulation) og størstedelen er mænd (61,8 % vs. 24 % i en dansk lupus nefritis patientpopulation). Det er derfor tvivlsomt, at det estimerede nyttefald er repræsentativt for en dansk patientpopulation med lupus nefritis.

EQ-5D-3L fr Eriksson et al. (2017)

Medicinrådet bemærker, at patientpopulationen i Eriksson et al. (2017) ikke består af lupus nefritis patienter, men patienter med kronisk nyresygdom generelt, hvilket svækker nytteværdiernes overførbarehed. Overførbareheden vurderes dog at være bedre for helbredsstadierne dialyse og transplantation end for tidligere stadier (fx CKD 1-3a), da patientforløb og livskvalitet i disse stadier i højere grad er drevet af behandlingsformen frem for den underliggende sygdom. Det er behandlingen (dialyse/transplantation) og ikke den underliggende sygdom, der bestemmer livskvaliteten her.



5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

I Tabel 22 præsenteres de tre kilder, der anvendes til estimering af nytteværdier anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske model.

Tabel 22. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	REGENCY [18]	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed
EQ-5D-3L	UK	NICE TA882 [15]	Hånd søgt. Baseres på nytteniveau for CKD 1-3a fra AURORA 1+2 og nyttefald fra Jesky et al. (2016)
EQ-5D-3L	DK	Medicinerådets vurdering af Imlifidase [21]	Hånd søgt. Baseres på nytteværdier i Medicinerådets vurdering af Imlifidase, som baseres på Eriksson et al. (2017)

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Nytteværdier for CKD 1-3b (baseret på REGENCY)

Ansøger bruger stadi- og behandlingsspecifikke nytteværdier i sin hovedanalyse. Nyttefald relateret til uønskede hændelser inkluderes ikke separat med det argument, at helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet i begge behandlingsarme og derfor antages det, at påvirkningen fra uønskede hændelser er inkluderet indirekte.



[REDACTED]

[REDACTED]

Ansøger oplyser, at der er få manglende besvarelser af spørgeskemaet, hvilket også fremgår af gennemgangen i afsnit 5.1.2.3. Ud af det samlede patientantal på [REDACTED] bidrog [REDACTED] gennem deres besvarelser til estimeringen af nytteværdierne.

[REDACTED]

Nytteværdier for CKD 4 aktiv sygdom (baseret på TA882)

Nytteværdierne beregnes ved at tage udgangspunkt i nytteniveauet for CKD 1-3a aktiv sygdom fra TA882 (AURORA 1+2) på 0,75 og anvende det estimerede nyttefald fra Jesky et al. (2016) på 0,055 mellem helbredsstadierne CKD 3a og CKD 4. Det giver anledning til en nytteværdi i CKD 4 aktiv sygdom på 0,69 (95 % CI: 0,41, 0,91).

Nytteværdier CKD 5 dialyse og transplantation (baseret på Eriksson et al. (2017))

Nytteværdierne i Eriksson et al. (2017) blev beregnet som gennemsnitlige nytteindeksscorer på baggrund af patienternes besvarelser af EQ-5D-3L ved anvendelse af danske præferencevægte.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

I Tabel 23 præsenteres de nytteværdier ansøger anvender i sin sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøgers forventning til de estimerede nytteværdier var stigende HRQoL på tværs af helbredsstadierne med laveste HRQoL ved aktiv sygdom ($nytte_{CKD\ 1-3b\ aktiv\ sygdom} < nytte_{CKD\ 1-3b\ partiel\ nyre\ respons} < nytte_{CKD\ 1-3b\ komplet\ nyre\ respons}$).

[REDACTED]



[Redacted text]

Den laveste nytteværdi er registreret i helbredsstadiet CKD 4 aktiv sygdom, hvorefter patienternes HRQoL stiger i CKD 5, hvor de modtager dialyse.

[Redacted text]

Table 23. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

Behandlingsarm	Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Obinutuzumab + MMF+PDS	CKD 1-3b aktiv sygdom	[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
MMF+PDS		[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
Obinutuzumab + MMF+PDS	CKD 1-3b partiel nyrerespons	[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
MMF+PDS		[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
Obinutuzumab + MMF+PDS	CKD 1-3b komplet nyrerespons	[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
MMF+PDS		[Redacted]	[Redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2



Behandlingsarm	Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument, præferenc evægt	Kilde og henvisning
Begge behandlingsarme	CKD 4 aktiv sygdom	0,655 [N/A]	N/A	EQ-5D-3L, UK	TA882 Afsnit 5.1.3 og afsnit 5.2.2
Begge behandlingsarme	CKD 5 dialyse	0,73 [0,68; 0,79]	N/A	EQ-5D-3L, DK	Eriksson et al. (2017) Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.2
Begge behandlingsarme	CKD 5 transplantation	0,85 [0,81; 0,89]	N/A	EQ-5D-3L, DK	Eriksson et al. (2017) Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.2

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Nytteværdier fra REGENCY-studiet (CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel og komplet nyrerespons):

Medicinrådet vurderer ikke, at der er belæg for at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier i helbredsstadierne CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel nyrerespons og komplet nyrerespons.

[REDACTED]

Medicinrådets analyse tager derfor udgangspunkt i en regressionsmodel fra ansøgers ansøgning, hvor data puljes på tværs af de to behandlingsarme og hvor der estimeres stadiespecifikke nytteværdier, se Tabel 24.

[REDACTED]

Medicinrådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne i CKD 1-3b helbredsstadierne sættes lig hinanden til værdien [REDACTED]



Nytteværdi for CKD 4 aktiv sygdom:

Medicinerådet bemærker, at det er meningsfuldt, at patienterne i CKD 4 aktiv sygdom har nedsat livskvalitet relativt til patienter i CKD 1-3b, som til sammenligning har få symptomer. Medicinerådet vurderer dog, at nytteværdien i CKD 4 aktiv sygdom er urealistisk lav. Det skal bl.a. ses i lyset af, at der er en større andel af patienterne i CKD 4, der forventes stadig at kunne arbejde (evt. på nedsat tid) og at nytteværdien i CKD 5 dialyse er højere (se Tabel 23). Ligeledes er der grund til at tvivle på, at nyttefaldet fra Jesky et al. (2016), som anvendes i beregningen af CKD 4 nytteværdien, kan overføres til dansk klinisk praksis, jf. diskussionen i afsnit 5.1.3. Her er det bl.a. den høje andel af diabetikere i Jesky et al. (2016), som vurderes at være problematisk. Patienter med diabetes og kronisk nyresygdom vil som regel have flere symptomer ved samme nyrefunktion, hvilket indvirker på livskvaliteten.

I Medicinerådets analyse sættes nytteværdien i CKD 4 aktiv sygdom til 0,77.

Nytteværdi for CKD 5 dialyse og transplantation:

Når patienterne er i CKD 5 og modtager dialyse, så har de det meget skidt. De er meget begrænsede i deres udførelse af dagligdagsaktiviteter og dialyse er i sig selv en tidskrævende og indgribende aktivitet, der er uflexibel og kan medføre træthed. Efter en transplantation har langt størstedelen af patienterne det godt og en nytteværdi på niveau med nytteværdierne i [redacted] er klinisk plausibel. Medicinerådet vurderer, at det er en fordel, at nytteværdierne for CKD 5 dialyse og transplantation kommer fra samme studie og anvender ansøgers valg af nytteværdier i de pågældende helbredsstadier.

Tabel 24. Anvendte nytteværdier i Medicinerådets analyse

Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
CKD 1-3b aktiv sygdom	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
CKD 1-3b partiel nyrerespons	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
CKD 1-3b komplet nyrerespons	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L, DK	REGENCY Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
CKD 4 aktiv sygdom	0,77 [N/A]	N/A	EQ-5D-3L, UK	TA882 Afsnit 5.1.3 og afsnit 5.2.2



CKD 5 dialyse	0,73 [0,68; 0,79]	N/A	EQ-5D-3L, DK	Eriksson et al. (2017) Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.2
CKD 5 transplantatio n	0,85 [0,81; 0,89]	N/A	EQ-5D-3L, DK	Eriksson et al. (2017) Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.2

6. Omkostninger

6.1 Lægemedielomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

I afsnit 3.3.2, 3.3.3 og 3.3.4 beskrives lægemidlerne og deres doseringsregimer, som anvendt i REGENCY-studiet og i den sundhedsøkonomiske model.

I den sundhedsøkonomiske model antager ansøger, at patienterne stopper med behandling af hhv. obinutuzumab + MMF+PDS og MMF+PDS i begge behandlingsarme efter 1,5 år i overensstemmelse med REGENCY-protokollen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har efterspurgt dosisfordelingen for de to behandlingsarme fra REGENCY-studiet til beregning af de gennemsnitlige anvendte doser, men ansøger oplyser, at det ikke har været muligt at identificere det relevante data. I stedet antages det i modellen, at patienterne modtager den protokollerede dosis. Ansøger argumenterer, at antagelsen om protokollerede dosis er konservativ, da MMF+PDS gives i begge behandlingsarme, så vil brugen af en relativ dosisintensitet (RDI) medføre en lavere ICER, end hvis der antages en RDI på 100 %.

Medicinrådet bemærker, at ansøgers antagelse om protokollerede dosis er forsimpelende. I REGENCY-studiet var dosisreduktion af obinutuzumab ikke tilladt, men en dosis kunne afbrydes (*dose interruption*). Dosis af MMF kunne både reduceres og afbrydes. For eksempel, var hyppigheden af dosisafbrydelser i obinutuzumab-armen på grund af uønskede hændelser [redacted] sammenlignet med [redacted] i placeboarmen. Ydermere var der i obinutuzumab-armen flere patienter, som fik reduceret dosis af MMF eller dosisafbrydelse af obinutuzumab som følge af uønskede hændelser sammenlignet med placebo-armen ([redacted]).

Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil fortsætte med behandling med MMF+PDS i minimum tre år og i nogle tilfælde længere. Derudover vil man ved



behandling med obinutuzumab forsøge at stoppe behandlingen efter 1 år og se tiden an. I Medicinrådets analyse anvendes der derfor forskellige behandlingsslængder alt efter om det er obinutuzumab eller MMF+PDS. Det vil sige, at for obinutuzumab er behandlingsslængden 1 år og for baggrundsbehandlingen MMF+PDS er den 3 år.

Medicinrådet anvender derudover ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at patienterne fortsætter med behandlingen af obinutuzumab + MMF+PDS og MMF+PDS i 36 måneder uafhængigt af, om de har respons eller ej. Efter de 36 måneder modtager patienterne muligvis *rescue medicin*. Rescue medicin gives, hvis patienterne ikke har respons på deres initiale behandling og kan gives enten i kombination med obinutuzumab + MMF+PDS og MMF+PDS eller som monoterapi.

Ansøger antager på baggrund af REGENCY-studiet, at [redacted] af patienterne i interventionsarmen og [redacted] af patienterne i komparatorarmen modtager rescue medicin. Baseret på udtalelse fra danske klinikere indhentet af ansøger, består rescue medicin hovedsageligt af cyclofosamid som muligvis gives i kombination med belimumab.

Ansøger antager derfor, at rescue medicin består af seks cykler cyclofosamid som administreres intraveøst og at 20 % af patienterne, der modtager rescue medicin med cyclofosamid modtager belimumab i tre måneder. Se dosering o.a.

Rescue medicin	Dosis (mg)	Antal enheder nødvendigt	Andel patienter, der har behov for rescue medicin	Frekvens
Cyclofosamid	500	6	100 %	Hver 2. uge i tre måneder
Belimumab	200	16	20 %	400 mg én gang efterfulgt af 200 mg per uge i tre måneder

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af efterfølgende behandlinger.



6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 25. De eneste lægemidler, der skal administreres, er methylprednisolon og obinutuzumab ved IV infusion.

Tabel 25. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
IV infusion	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering BWAA62: Medicingivning ved intravenøs infusion	08MA98: MCD08 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.704

Administrationsfrekvensen af methylprednisolon og obinutuzumab fremgår af afsnit 3.3.4 og 3.3.2.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse vedr. administrationsomkostninger, men tilføjer administrationsomkostninger forbundet med modtagelse af rescue medicin. Hvis patienterne modtager rescue medicin med cyclofosamid, så medregnes der administrationsomkostninger til IV infusion. Hvis patienterne modtager belimumab, der administreres subkutant, så antages det, at patienterne selv administrerer behandlingen.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger medtager en række omkostninger forbundet med sygdomshåndteringsaktiviteter. Den enkelte omkostning udgøres af enhedsomkostningen på aktiviteten (DRG-takst eller lignende) og frekvensen. Frekvenserne antages at variere afhængigt af helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model, men ikke på tværs af de to behandlingsarme.

Ansøgers rationale for inklusion af diverse sygdomshåndteringsaktiviteter fremgår af Tabel 41. i bilag 6.2. Ansøgers antagelser vedr. diverse sygdomshåndteringsaktiviteters enhedsomkostninger (DRG-takster o.lign.) fremgår af Tabel 26.



Table 26. Applicant analysis: Charges regarding DRG-codes etc. for disease management

Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Besøg af sygeplejerske	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering BVAA03: Evalueringssamtale	08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.	1.704
Specialistbesøg	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering BVAA03: Evalueringssamtale	08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.	1.704
Nyrebiopsi	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering KKAB00: Biopsi af nyre og nyrebækken	11PR01: Undersøgelse el. behandling af nedre urinveje, kompleks	5.782
Urinalyse (inkl. eGFR, serum albumin, proteinuria og urinsediment)		Labportal: NPU09102 (creatinin [GFR]), NPU19677(Albumin), NPU03958 (protein;U)	122
Komplet blodtal		Labportal: NPU17580 (Leukocytetypes), NPU02902 (neutrofilocytes), NPU02319 (Haemaglobin + thrombocytes)	46
Serum immunoglobulin måling		Labportal: NPU19795 (IgA), NPU19814 (IgG), NPU19825 (IgM)	87
Kronisk infektionsscreening		Labportal: NPU19748 (C-reaktivt protein [CRP];P),	31



Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
		NPU04100 (B-Leukocyttype; antalk.)	
Kolesterol- og lipidmåling		Labportal: NPU01568 (LDL kolesterol), NPU01569 (VLDL), NPU01567 (HDL).	91
Måling af niveau af Anti-dsDNA og C3 og C4		Labportal: NPU16393 DNA (dobbelstrenget)-antistof(IgG);P, NPU19740 Complement C3;P, NPU19742 Complement C4;P.	619
Dialyse	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminalt stadie 5 BJFD20: Hæmodialyse ved kronisk nyresygdom	11PR08: Dialyse, øvrige	3.574
Initial undersøgelse: nyretransplantation	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminalt stadie 5 BVAA03: Evalueringsamtale	11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.588
Venteliste (før-transplantation)		11MA98	1.511
Nyretransplantation	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminalt stadie 5 KKAS20: Allogen nyretransplantation m. nyre fra levende donor	11MP02	267.932
Efter nyretransplantation, 1 år		Voclosporin ansøgning [26]. Samfundsøkonomisk gevinst ved nyretransplantation -	78.412



Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
		DAMVAD Analytics for 7LIV, 2017	
Efter nyretransplantation, 2+ år		Voclosporin ansøgning [26]. Samfundsøkonomisk gevinst ved nyretransplantation - DAMVAD Analytics for 7LIV, 2017	37.471
Vitamin D supplement		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	3.630
ESAs og EPO		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	1.757
Fosfatbindere		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	705
ACEI eller ARB		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	248
Blodtryksmedicin		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	248
Ultralyd	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering	30PR11: UL-scanning, ukompliceret.	1.648



Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	UXUC73: Transtorakal ultralydsdiagnostik, fokuseret		
Ekkokardiogram	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering UXUC80: Transtorakal ekkokardiografi	05PR04: Kardiologisk undersøgelse, udvidet.	2.232

Ansøgers antagelser vedr. frekvenserne af sygdomshåndteringsaktiviteterne fremgår af I helbredsstadiet skelnes mellem cyklus 1+2 og 3+.

Tabel 27. Der skelnes her mellem den første cyklus, patienterne opholder sig i helbredsstadiet og de efterfølgende cykler. Det skyldes, at der i nogle tilfælde foretages hyppigere undersøgelser i de første seks måneder eller i tilfældet med transplantation kun foretages transplantation én gang i pågældende helbredsstadie på trods af, at patienterne kan opholde sig i helbredsstadiet i flere cykler. I helbredsstadiet skelnes mellem cyklus 1+2 og 3+.



Tabel 27. Ansøgers analyse: Antaget frekvenser vedr. sygdomshåndtering

Forløb	CKD 1-3b komplet nyrerespons		CKD 1-3b partiel nyrerespons		CKD 1-3b aktiv sygdom		CKD 4 aktiv sygdom		CKD 5 dialyse		CKD 5 transplantation	
	Cyklus											
	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1+2	3+
Besøg af sygeplejerske	1	1	4	2	6	3	6	3				
Specialistbesøg	1	1	4	2	6	3	6	3	6	3		
Nyrebiopsi							1					
Urinanalyse (inkl. eGFR, serum albumin, proteinuria og urinsediment)	2	2	7	4	12	6	12	6				
Komplet blodtal	2	2	7	4	12	6	12	6				
Serum immunoglobulin måling	1	1	6	3	12	6	12	6				



Forløb	CKD 1-3b komplet nyrerespons		CKD 1-3b partiel nyrerespons		CKD 1-3b aktiv sygdom		CKD 4 aktiv sygdom		CKD 5 dialyse		CKD 5 transplantation
Kronisk infektionsscreening	1	1	6	3	12	6	12	6			
Kolesterol- og lipidmåling	1	1	6	3	12	6	12	6			
Måling af niveau af Anti-dsDNA og C3 og C4	2	2	7	4	12	6	12	6			
Dialyse									1	1	
Initial undersøgelse: nyretransplantation									1		
Venteliste (før-transplantation)									2	2	
Nyretransplantation											1
Efter nyretransplantation, 1 år											1



Forløb	CKD 1-3b komplet nyrerespons		CKD 1-3b partiel nyrerespons		CKD 1-3b aktiv sygdom		CKD 4 aktiv sygdom		CKD 5 dialyse		CKD 5 transplantation	
Efter nyretransplantation, 2+ år												1
Vitamin D supplement							1	1	1	1	1	1
ESAs og EPO							1	1	1	1	1	1
Fosfatbindere							1	1	1	1	1	1
ACEI eller ARB	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Blodtryksmedicin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ultralyd							1					
Ekkokardiogram	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1



Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinerådet fjerner omkostninger til diverse test (urinanalyse, komplet blodtal, serum immunoglobulin måling, kronisk infektionsscreening, kolesterol- og lipidmåling, måling af niveau af Anti-dsDNA og c3 og c3), da det vurderes, at disse test foretages ved enten besøg af sygeplejerske eller specialistbesøg og at omkostningerne hertil derfor allerede er afspejlet i de øvrige DRG-takster.

Medicinerådet fjerner de inkluderede omkostninger efter nyretransplantation år 1 og 2+. Patienterne vil givet vis stadig have hospitalskontakt, da de fortsat modtager immundæpende behandling, som kræver regelmæssige kontrolbesøg, både klinisk og biokemisk, men det er ikke klart, hvad ansøgers inkluderede omkostninger dækker over. Medicinerådet har efterspurgt yderligere information fra ansøger, men ansøger har ikke kunnet redegøre for indholdet og det har ikke været muligt at skaffe den tilgrundliggende rapport fra Damvad Analytics i voclosporing-ansøgningen [26]. I stedet inkluderer Medicinerådet specialistbesøg i cyklus 2+ efter nyretransplantation.

Medicinerådet ændrer DRG-taksten for initial undersøgelse før nyretransplantation. Ved opskrivning på venteliste til nyretransplantation, skal patienten som regel igennem en række undersøgelser, heriblandt EKG, røntgen af lunger og hjerte, mammografi (kvinder), vævstypoprøver etc. I Medicinerådets analyse anvendes den højeste DRG-takst for de identificerede undersøgelser (se *Tilmeld nyretransplantation – vejledning og skema* [27]) og det antages, at undersøgelserne foretages ved samme hospitalsbesøg. Da undersøgelsen med den højeste DRG-takst er for mammografi, som ikke foretages på alle lupus nefritis patienter, udføres en følsomhedsanalyse med den næsthøjeste DRG-takst, hvilket er for røntgen af thorax (DRG: 30PR18, enhedsomkostning 1.843 DKK).

Medicinerådet fjerner omkostningerne forbundet med opskrivning på venteliste til nyretransplantation. Det er uvist på baggrund af ansøgningen, hvad omkostningerne dækker over og hvis det er omkostninger forbundet med forundersøgelse før nyretransplantation, så afspejles det af de øvrige sygdomshåndteringsaktiviteter.

Tabel 28. Medicinerådets analyse: Antagelser vedr. DRG-takster o.a. til sygdomshåndtering

Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Besøg af sygeplejerske	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering BVAA03: Evalueringssamtale	08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.	1.704 DKK
Specialistbesøg	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering BVAA03: Evalueringssamtale	08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.	1.704 DKK



Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Nyrebiopsi	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering KKAB00: Biopsi af nyre og nyrebækken	11PR01: Undersøgelse el. behandling af nedre urinveje, kompleks	5.782 DKK
Dialyse	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminal stadie 5 BJFD20: Hæmodialyse ved kronisk nyresygdom	11PR08: Dialyse, øvrige	3.574 DKK
Initial undersøgelse: nyretransplantation	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminal stadie 5 UXRC40: Klinisk mammografi	30PR13: Mammografi, kompliceret	4.571 DKK
Nyretransplantation	DN185: Kronisk nyreinsufficiens, terminal stadie 5 KKAS20: Allogen nyretransplantation m. nyre fra levende donor	11MP02	267.932 DKK
Vitamin D supplement		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	3.630 DKK
ESAs og EPO		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	1.757 DKK
Fosfatbindere		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	705 DKK
ACEI eller ARB		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på	248 DKK



Forløb	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
		udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	
Blodtryksmedicin		Voclosporin ansøgning [26]. Som baseres på udgifter estimeret i Eriksson et al. (2017) [25] for den danske patientpopulation	248 DKK
Ultralyd	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering UXUC73: Transtorakal ultralydsdiagnostik, fokuseret	30PR11: UL-scanning, ukompliceret.	1.648 DKK
Ekkokardiogram	DM321: Systemisk lupus erythematosus med organinvolvering UXUC80: Transtorakal ekkokardiografi	05PR04: Kardiologisk undersøgelse, udvidet.	2.232 DKK

Medicinrådet foretager ændringer af ansøgers antagelser vedr. frekvenserne af diverse sygdomshåndteringsaktiviteter, så de afspejler erfaringer fra dansk klinisk praksis, se Tabel 29.



Tabel 29. Medicinrådets analyse: Antaget frekvenser vedr. sygdomshåndtering

Forløb	CKD 1-3b komplet nyrerespons		CKD 1-3b partiel nyrerespons		CKD 1-3b aktiv sygdom		CKD 4 aktiv sygdom		CKD 5 dialyse		CKD 5 transplantation	
	1	2+	1	2+	1	2+	Cyklus		1	2+	1+2	3+
							1	2+				
Besøg af sygeplejerske	1	1	4	2	6	3	6	3				
Specialistbesøg	3	3	4	3	6	3	6	3	6	3	1	2
Nyrebiopsi					1							
Dialyse									72	72		
Initial undersøgelse: nyretransplantation								1				
Nyretransplantation											1	
Vitamin D supplement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ESAs og EPO							1	1	1	1	1	1



6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 30. Ansøger har inkluderet omkostninger til uønskede hændelser betinget på, at mindst 1 % af patienterne i minimum én af behandlingsarmene har rapporteret hændelsen. Forekomsterne baseres på frekvenser i REGENCY-studiet ved 76. uge.

Tabel 30. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Obinutuzu mab +MMF+PDS	MMF+PDS		
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. håndtering af uønskede hændelser.



Medicinerådet bemærker, at der er en betydelig forskel i andelen af patienter med enten covid-19 eller covid-19 lungebetændelse i de to behandlingsarme. Som beskrevet i afsnit 3.5, blev REGENCY-studiet foretaget under covid-19-pandemien og en del af studiet forløb før vacciner mod covid-19 var tilgængelige. Da et efterfølgende studie, som er foretaget efter udbredt vaccination mod covid-19, indikerer at forekomsten af alvorlige infektioner var lavere ved behandling af SLE med obinutuzumab [19] foretager Medicinerådet en følsomhedsanalyse. I følsomhedsanalysen sættes forekomsten af covid-19 og covid-19 lungebetændelse til den samme i de to behandlingsarme og lig forekomsten i komparatorarmen.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Ansøger medregner kun transporttid i forbindelse med sygeplejerskebesøg, specialistbesøg, nyrebiopsi, dialyse og nyretransplantation. De resterende aktiviteter i Tabel 26 antages at blive håndteret i forbindelse med disse besøg.

Tabel 31. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets metodevejledning.

Ansøger medregner kun transporttid i forbindelse med sygeplejerskebesøg, specialistbesøg, nyrebiopsi, dialyse og nyretransplantation. De resterende aktiviteter i Tabel 26 antages at blive håndteret i forbindelse med disse besøg.

Tabel 31. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug på tværs af helbredsstadier per cyklus

Aktivitet	Timer brugt per cyklus	Antal besøg per cyklus
CKD 1-3b Aktiv sygdom	12	8
CKD 1-3b Partiel nyrerespons	8,25	5,5
CKD 1-3b Komplet nyrerespons	3,75	2,5
CKD 4 Aktiv sygdom	12	8
CKD 5 Dialyse	315	63
CKD 5 Transplantation	15	10

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet har anmodet ansøger om at udpensle hvor mange besøg, de antager, der påregnes patienttid ved i hver cyklus. Det har ansøger ikke imødekommet.



Jf. Medicinrådets metodevejledning vedr. omkostninger, skal der som udgangspunkt medregnes 1 times patienttid for alle ambulante besøg til sygdomshåndtering (medmindre der er tale om mindre tidskrævende rutinemæssige monitorering). Den ene times patienttid dækker både over ventetid og selve besøget. Foruden patienttid til besøget skal der inkluderes transporttid til hospitalet svarende til 90 minutter pr. hospitalsbesøg.

Medicinrådet har ændret i ansøgers estimerede tidsforbrug, så der er bedre overensstemmelse mellem Medicinrådets ændrede frekvenser i Tabel 29 og grundantagelserne for tidsforbrug til sygdomshåndtering og transport i Medicinrådets metodevejledning. Til at estimere tidsforbruget, har Medicinrådet ligesom ansøger, taget udgangspunkt i, at der kun medregnes patienttid til sygeplejerskebesøg, specialistbesøg, nyrebopsi, dialyse og nyretransplantation. Medicinrådet har desuden antaget, at hvis patienten skal til specialist- og sygeplejerskebesøg i samme cyklus, så sker det på samme dag, hvorfor der kun medregnes transporttid én gang. Det er en forenkling af beregningen, da man i praksis vil forsøge at indkalde patienterne til specialist- og sygeplejerskebesøg samme dag, men det er ikke altid muligt. Slutteligt, er det forsimplet antaget, at der ikke er forskel på, om det er første cyklus, patienten opholder sig i en given cyklus eller ej.

Tabel 32. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug på tværs af helbredsstadier per cyklus

Aktivitet	Timer brugt per cyklus	Antal besøg per cyklus
CKD 1-3b aktiv sygdom	12	7
CKD 1-3b partiel nyrerespons	11	6
CKD 1-3b komplet nyrerespons	9	4
CKD 4 aktiv sygdom	11	6
CKD 5 dialyse	404	75
CKD 5 transplantation	16,5	1

Note: I helbredsstadie CKD dialyse antages det, at dialyse tager 4 timer.



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Nytteværdi i CKD 4 aktiv sygdom	Baseres på nytteniveau i NICE TA882 (på baggrund af AURORA 1+2) og nyttefald fra Jesky et al. (2016)	Medicinrådet sætter nytteværdien til 0,77.	Se afsnit 5.2
Transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b aktiv sygdom	Estimeres på baggrund af CRR og PRR ved uge 76 omregnet til 6 mdr. transitionssandsynligheder.	Transitionssandsynligheder i cyklus 1 baseres på CRR og PRR målt i uge 24. Cyklus 2 baseres på CRR og PRR målt i uge 50. Cyklus 3 baseres på CRR og PRR målt i uge 76. I resterende cykler anvendes CRR og PRR målt i uge 76 og omregnet til 6 mdr. transitionssandsynligheder.	Se afsnit 4.1.1
Behandlingsophør af obinutuzumab +MMF+PDS og MMF+PDS	Behandlingsophør af alle lægemidler efter 1,5 år	Behandlingsophør af obinutuzumab efter 1 år og behandlingsophør af MMF+PDS efter 3 år	Se afsnit 6.1
Vedvarende effekt af obinutuzumab efter behandlingsophør	Vedvarende effekt af obinutuzumab efter behandlingsophør i alle modellens cykler	Effekt af obinutuzumab begynder at aftage efter 1,5 år (tre cykler) og er helt aftaget 1 år efter.	Se afsnit 4.1.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Sygdomshåndtering	Se afsnit 6.2.2	Medicinrådet ændrer bl.a. i hvilke aktiviteter, der skal inkluderes, DRG-takster og frekvenser	Se afsnit 6.2.2
Patienttid	Baserer sine antagelser på voclosporin ansøgningen modtaget af Medicinrådet og kan ikke uddybe, hvad der ligger til grund for antagelserne	Ændrer i patienttidsestimaterne, så der er bedre overensstemmelse ml. antagne frekvenser for sygdomshåndteringsaktiviteter og patienttid	Se afsnit 6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,11 QALY (0,14 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Hvis analysen udføres med AIP, så bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 81.000 DKK, mens den estimerede ICER er ca. 700.000 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger for obinutuzumab i interventionsarmen. QALY-gevinsten er drevet af, at patienterne i interventionsarmen opholder sig længere tid i helbredsstadiet CKD 1-3b komplet respons, hvorfra deres risiko for at progrediere til senere helbredsstadier med lavere livskvalitet er lavere.



Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Obinutuzumab +MMF+PDS	MMF+PDS	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling (Rescue medicin + administration)	■	■	■
Administration	12.213	5.112	7.101
Sygdomshåndtering	640.161	646.486	-6.326
Behandlingsmonitorering	0	0	0
Håndtering af uønskede hændelser	4.288	1.662	2.626
Patienttid	126.128	127.050	-922
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	17,1	17,0	0,14
Totale QALYs	13,9	13,8	0,11
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	■		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	■		

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, som bl.a. varierer antagelserne vedr. varigheden af behandlingseffekten af obinutuzumab efter behandlingsophør og transitionssandsynlighederne.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne i Tabel 35 viser, at den estimerede ICER i Medicinrådets hovedanalyse (Tabel 34) er særligt følsom overfor ændringer i netop varigheden af behandlingseffekten af obinutuzumab og transitionssandsynlighederne. Det skyldes, at den estimerede QALY-gevinst i Medicinrådets hovedanalyse er relativt lille og at både varigheden af behandlingseffekten og transitionssandsynlighederne har stor betydning for den estimerede QALY-gevinst, men samtidigt kun påvirker omkostningerne i meget lille omfang.



Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,11	■	■
Behandlingsvarighed for obinutuzumab	Ændres fra 1 år til 3 år, hvormed den antaget behandlingseffekt af obinutuzumab varer i 4,5 år og derefter aftager indtil den er helt aftaget ved 6,5 år.	Usikkert hvor høj en andel patienter, der vil fortsætte med obinutuzumab efter 1 år.	0,17	■	■
Effekt af obinutuzumab efter behandlingsophør	Effekt aftager helt efter 2,5 år i modellen. (2,5 år i modellen består af 1 års behandling + 1,5 med effekt af obinutuzumab jf. NOBILITY-studiet)	Ingen kliniske resultater, der understøtter yderligere effekt af obinutuzumab efter endt behandling.	0,08	■	■
	Effekt begynder at aftage efter 2,5 år i modellen og er helt aftaget efter 3 år. (forklaring af 2,5 år, se ovenfor)	Usikkerhed om varighed af behandlingseffekt efter behandlingsophør.	0,13	■	■
	Effekt begynder at aftage over 5 år efter 2,5 år i modellen. (forklaring af 2,5 år, se ovenfor)	Usikkerhed om varighed af behandlingseffekt efter behandlingsophør.	0,16	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdier i CKD 1-3b	Nytteværdierne sættes lig hinanden på tværs af CKD 1-3b aktiv sygdom, partiel og komplet nyrerespons	På baggrund af ansøgers MMRM har de estimerede nytteværdier i CKD 1-3b helbredsstadierne overlappende konfidensintervaller og det er usikkert om der reelt er forskel i nytteværdierne.	0,12	■	■
Transitionssandsynlighed fra CKD 1-3b aktiv sygdom	Baseret på 6 mdr. transitionssandsynligheder omregnet på baggrund af CRR og PRR ved 76 uge	Usikkerhed vedr. transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b aktiv sygdom. Pågældende valg afspejler ansøgers valg i ansøgningen.	0,21	■	■
	Baseret på 6 mdr. transitionssandsynligheder omregnet på baggrund af CRR og PRR ved 50 uge	Usikkerhed vedr. transitionssandsynligheder fra CKD 1-3b aktiv sygdom. Afspejler ansøgers metode, men med tidligere måletidspunkt.	0,11	■	■
Transitionssandsynlighed fra CKD 1-3b partiel og komplet nyrerespons til dødsstadiet	Transitionssandsynlighederne sættes lig hinanden og til 0.	Transitionssandsynlighederne baseres på estimerede værdier, men der er reelt ingen dødsfald fra pågældende helbredsstadier i REGENCY-studiet.	0,11	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Transitionssandsynlighed fra CKD 4 aktiv sygdom til CKD 5 dialyse	Usikkerheden relaterer sig til overførbarehed og det er derfor mindre relevant at bruge konfidensintervallet fra Sugrue et al. (2019). Transitionssandsynligheden nedjusteres med 10 %.	Transitionssandsynlighederne fra Sugrue et al. (2019) er baseret på en bred CKD-population med højere alder og flere komorbiditeter, derfor kan sandsynligheder være overestimerede i forhold til patienter med lupus nefritis i dansk klinisk praksis.	0,11	■	■
Transitionssandsynlighed fra CKD 5 transplantation til CKD 5 dialyse	Usikkerheden relaterer sig til overførbarehed og det er derfor mindre relevant at bruge konfidensintervallet fra Sugrue et al. (2019). Transitionssandsynligheden nedjusteres med 10 %.	Transitionssandsynlighederne fra Sugrue et al. (2019) er baseret på en bred CKD-population med højere alder og flere komorbiditeter, derfor kan sandsynligheder være overestimerede i forhold til patienter med lupus nefritis i dansk klinisk praksis.	0,11	■	■
Transitionssandsynlighed fra CKD 5 dialyse og transplantation til dødsstadiet	Usikkerheden relaterer sig til overførbarehed og det er derfor mindre relevant at bruge konfidensintervallet fra Sugrue et al. (2019).	Transitionssandsynlighederne fra Sugrue et al. (2019) er baseret på en bred CKD-population med højere alder og flere komorbiditeter, derfor kan sandsynligheder være	0,11	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	Transitionssandsynligheden nedjusteres med 10 %.	overestimerede i forhold til patienter med lupus nefritis i dansk klinisk praksis.			
Transitionssandsynligheder baseret på Sugrue et al. (2019)	Transitionssandsynligheder i modellen, som er baseret på Sugrue et al. nedjusteres samtidigt med 10 %	Potentielt problem med overførbare af estimater fra Sugrue et al. (2019), som indvirker på flere estimater samtidigt.	0,11	■	■
DRG-takst forundersøgelse nyretransplantation	Ændres til DRG 30PR18:Røntgen af thorax 1.843 DKK fra DRG 30PR13: Mammografi, kompliceret 4.571 DKK.	Usikkerhed vedr. hvilken DRG-takst, der bedst afspejler forundersøgelse før nyretransplantation.	0,11	■	■
Bivirkninger	Nedjusterer forekomst af alvorlige infektioner i interventionsarmen ved at sætte lig forekomst i komparatorarmen.	COVID-19 indflydelse på infektioner.	0,11	■	■

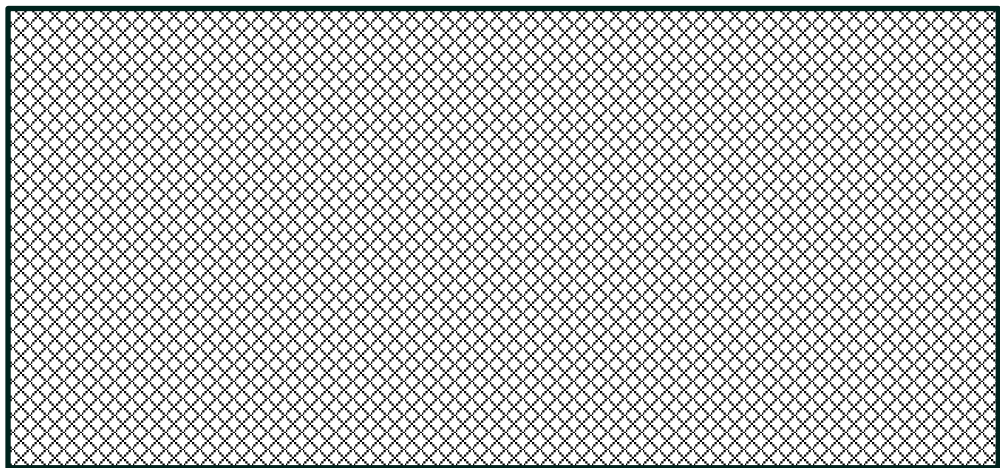


Probabilistisk følsomhedsanalyse

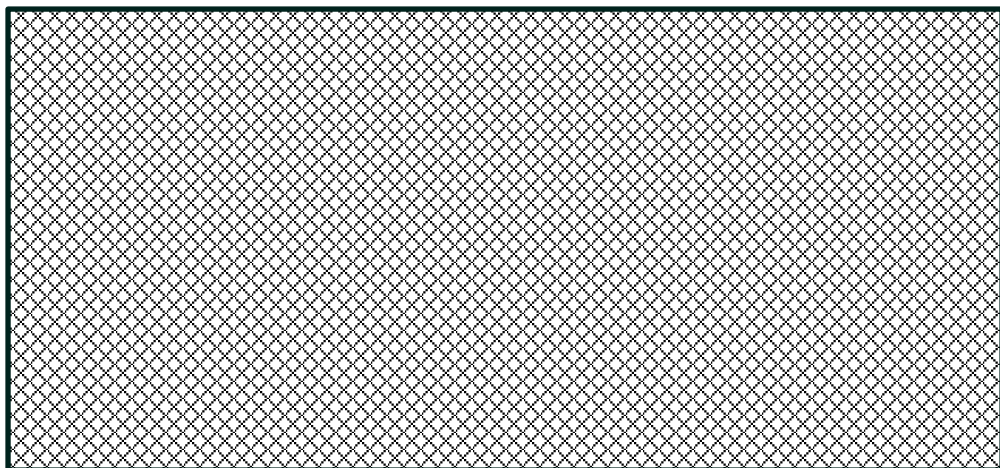
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes centrale parametre som transitionssandsynligheder og nytteværdier, hvorimod effektvarighed efter behandlingsophør og waning ikke inkluderes.

Se Figur 10 for en grafisk fremstilling af PSA'en i det inkrementelle omkostningseffektivitetsplan samt Figur 11 for et overblik over de to behandlingsarmes sandsynligheder for at være omkostningseffektive forskellige betalingsvillighedstærskler. Begge med udgangspunkt i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 11. Den probabilistiske sensitivitetsanalyse i det inkrementelle omkostningseffektivitetsplan





Figur 12. Den inkrementelle omkostningseffektivitets acceptkurve

Resultatet i Figur 10 viser, at usikkerheden forbundet med estimerne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinst i intervallet mellem -0,6 og 0,7) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger i intervallet mellem [redacted] DKK). Her er det i særdeleshed vigtigt at bemærke, at QALY-gevinsten i nogle af simulationer er negativ, hvilket er ensbetydende med, at komparatorarmen i de tilfælde har det største QALY-estimat.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som usikkerhed angående effekten af obinutuzumab efter behandlingsophør. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 36. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Usikkert, hvorvidt og hvornår effekten af obinutuzumab aftager efter behandlingsophør. Afsnit 4.1.1	Resultaterne i NOBILITY-studiet [20] indikerer, at der er en længerevarende effekt af obinutuzumab efter behandlingsophør. Ved sidste dosering i uge 26 var der fortsat en effekt i uge 104. Men herefter foreligger der ikke klinisk evidens til at underbygge varigheden af behandlingseffekten og hvordan behandlingseffekten aftager.	Medicinerådet har foretaget adskillige følsomhedsanalyser, hvor der anvendes varierende behandlingseffekt af obinutuzumab efter behandlingsophør. På baggrund af følsomhedsanalyser ligger den estimerede ICER i intervallet [redacted] DKK/QALY.
Usikkerhed vedr. transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom	I de tidlige cykler i Modellen, anvender Medicinerådet CRR og PRR målt ved uge 24, 50 og 76 til at bestemme transitionssandsynlighederne	Medicinerådet har forsøgt at belyse usikkerhederne forbundet med transitionssandsynlighederne fra CKD 1-3b aktiv sygdom ved at anvende



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
MMF+PDS	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Obinutuzumab + MMF+PDS	0	0	0	0	0
MMF+PDS	17	17	17	17	17

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. det årlige antal kandiderende patienter.

Tabel 38. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Obinutuzumab + MMF+PDS	17	17	17	17	17
MMF+PDS	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Obinutuzumab + MMF+PDS	0	0	0	0	0
MMF+PDS	17	17	17	17	17

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af obinutuzumab+MMF+PDS vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 39.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1 mio. DKK i år 5.

Tabel 39. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■





11. Referencer

1. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo MA. Systemic Lupus Erythematosus. I: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citeret 2. marts 2026]. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
2. Musa R, Rout P, Qurie A. Lupus Nephritis. I: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citeret 2. marts 2026]. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
3. Hermansen M-LF, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(7):1335–9.
4. Glomerulonephritis – Dansk Nefrologisk Selskab [internet]. [citeret 27. februar 2026]. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/vejledninger/glomerulonephritis/>
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders H-J, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2026;85(1):75–90.
6. Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1451–68.
7. Dansk Reumatologisk Selskab. Systemisk Lupus Erythematosus (NBV) [internet]. 2023 jan [citeret 2. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus/>
8. Systemisk lupus erythematosus (SLE) - Patienthåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2024 [citeret 2. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrigt-sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus-sle/>
9. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400–12.
10. Systemisk lupus erytematosus (SLE) - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2024 [citeret 2. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/systemisk-lupus-erytematosus-sle/>
11. Lythgoe H, Morgan T, Heaf E, Lloyd O, Al-Abadi E, Armon K, et al. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Lupus*. 2017;26(12):1285–90.
12. European Medicines Agency (EMA). Gazyvaro - produktresumé.



13. Medicinrådet. Obinutuzumab (Gazyvaro) - Follikulært lymfom [internet]. [citeret 24. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/obinutuzumab-gazyvaro-follikulaert-lymfom>
14. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu Z-H, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International*. 2024;105(1):S1–69.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Overview | Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2023 [citeret 13. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882>
16. European Medicines Agency (EMA). Gazyvaro - EPAR assessment report - variation 0000244907.
17. Ilesley T, Howden EJ. Clinimetrics: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). *Journal of Physiotherapy*. 2023;69(4):273–4.
18. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Santillán AEZ, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(15):1471–83.
19. Furie RA, Dall’Era M, Vital EM, Garg JP, Irazoque Palazuelos F, Zuta Santillán AE, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2026;NEJMoa2516150.
20. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(1):100–7.
21. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. imlifidase til nyretransplantation [internet]. 2023 mar. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/f01dfede/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-implifidase-til-nyretransplantation-vers-1-0-x.pdf>
22. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070–80.
23. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(1):59–67.
24. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165675.



25. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(12):2106–11.
26. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af voclosporin som tillægsbehandling til lupus nefritis [internet]. 2024 feb. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/lh5frz3o/medicinradets-anbefaling-vedr-voclosporin-som-tillaegsbehandling-til-lupus-nefritis-vers-1-0-x.pdf>
27. Tilmeld nyretransplantation - vejledning og skema [internet]. [citeret 7. maj 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.nordsjaellandshospital.dk/undersoegelse-og-behandling/find-undersoegelse-og-behandling/Sider/Tilmeld-nyretransplantation--vejledning-og-skema-25836.aspx>



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme	
Forperson	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Anders G. <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Thomas Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Grith Eng <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Bjarke Askaa <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Pernille Hurup Duhn <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Casper Rydahl <i>Overlæge</i>	Dansk Nefrologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. juni 2026	Godkendt af Medicinrådet.



14. Bilag

14.1 Sikkerhed

Tabel 40. Alvorlige uønskede hændelser opgjort efter MedDRA-organklasse

MedDRA-organklasse	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
MedDRA-foretrukken term		
Antal patienter med mindst én uønsket hændelse (AE)	44 (32.4%)	24 (18.2%)
Samlet antal hændelser	68	35
Infektioner og infestationer		
Antal patienter med mindst én uønsket hændelse (AE)	█	█
Samlet antal hændelser	█	█
COVID-19 lungebetændelse	7 (5.1%)	0
Lungebetændelse	4 (2.9%)	3 (2.3%)
Urinvejsinfektion	4 (2.9%)	2 (1.5%)
COVID-19	4 (2.9%)	1 (0.8%)
Mave-tarm-infektion	3 (2.2%)	2 (1.5%)
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█



MedDRA-organklasse	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
MedDRA-foretrukken term		
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
Nyre- og urinvejsrelaterede lidelser		
█	█	█
█	█	█
Akut nyresvigt	3 (2.2%)	2 (1.5%)
█	█	█
█	█	█
Forstyrrelser i blodbane og lymfesystem		
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
Gastrointestinale lidelser		
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█



MedDRA-organklasse	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
MedDRA-foretrukken term		
Skader, forgiftninger og komplikationer ved behandling		
Vaskulære lidelser		
Hepatobilære lidelser		
Muskuloskeletale og bindevævssygdomme		



MedDRA-organklasse	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
MedDRA-foretrukken term		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Respiratoriske, thorakale og mediastinale lidelser		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Hjertekarsygdomme		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Undersøgelser		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Godartede, ondartede og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



MedDRA-organklasse	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
MedDRA-foretrukken term		
Lidelser i nervesystemet		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Øjensygdomme		
■	■	■
Lidelser i reproduktionssystem		
■	■	■

14.2 Sygdomshåndtering

Tabel 41. Ansøgers analyse: Rationale bag inklusion af sygdomshåndteringsaktiviteter

Forløb	Rationale for inklusion
Besøg af sygeplejerske	Rutinebesøg
Specialistbesøg	Rutinebesøg
Nyrebiopsi	Nyrebiopsi bruges til at identificere LN-klasse
Urinalyse (inkl. eGFR, serum albumin, proteinuria og urinsediment)	Biomarkør for diagnose og behandling
Komplet blodtal	Biomarkør for diagnose og behandling
Serum immunoglobulin måling	Biomarkør for diagnose og behandling



Forløb	Rationale for inklusion
Kronisk infektionsscreening	Biomarkør for diagnose og behandling
Kolesterol- og lipidmåling	Biomarkør for diagnose og behandling
Måling af niveau af Anti-dsDNA og C3 og C4	Biomarkør for diagnose og behandling
Dialyse	Omkostninger for patienter, der modtager dialyse i helbredsstadiet CKD 5 dialyse
Initial undersøgelse: nyretransplantation	Omkostninger for patienter, der får en nyretransplantation i helbredsstadiet CKD 5 transplantation
Venteliste (før-transplantation)	Omkostninger for patienter, der får en nyretransplantation i helbredsstadiet CKD 5 transplantation
Nyretransplantation	Omkostninger for patienter, der får en nyretransplantation i helbredsstadiet CKD 5 transplantation
Efter nyretransplantation, 1 år	Omkostninger for patienter, der får en nyretransplantation i helbredsstadiet CKD 5 transplantation
Efter nyretransplantation, 2+ år	Omkostninger for patienter, der får en nyretransplantation i helbredsstadiet CKD 5 transplantation
Vitamin D supplement	Behandling af komplikationer som følge af kronisk nyresygdom: vitamin D underskud
ESAs og EPO	Behandling af komplikationer som følge af kronisk nyresygdom: anæmi
Fosfatbindere	Behandling af komplikationer som følge af kronisk nyresygdom: hyperfosfatæmi
ACEI eller ARB	Behandling af komplikationer som følge af kronisk nyresygdom: hjertesygdom
Blodtryksmedicin	Behandling af komplikationer som følge af kronisk nyresygdom: hjertesygdom
Ultralyd	Monitorering af sygdommen
Ekkokardiogram	Monitorering af sygdommen

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk