

Saksnummer: 017-26

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	07.01.2026

Hva saken omhandler i korte trekk
 Notatet omhandler bestilling ID2025_033: *Iptakopan (Fabhalta) til behandling av komplement 3-glomerulopati (C3G).*

DMPs preliminnære vurdering av innsendt dokumentasjon fra Novartis tilsier at forventet IKER er svært høy og at sannsynligheten for at prioriteringskriteriene kan oppfylles er lav gitt det prisnivået Novartis har satt for iptakopan. DMP ber Bestillerforum om å ta stilling til hvorvidt DMP skal bruke ressurser på å utrede saken videre, eller om det skal tas en beslutning basert på informasjonen i dette notatet.

Bakgrunn for saken
 Bestillerforum ga 25.08.25 DMP i oppdrag om å gjennomføre en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse. DMP mottok dokumentasjon fra Novartis den 31.10.2025.

Bestilling	ID2025_033: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Handelsnavn	Fabhalta
Virkestoff	Iptakopan
ATC-nr	L04AJ08
MT-innehaver	Novartis
Aktuell indikasjon	Til behandling av voksne pasienter med komplement 3-glomerulopati (C3G) i kombinasjon med en renin-angiotensinsystem (RAS)-hemmer, eller hos pasienter som er intolerante for RAS-hemmer, eller hvor en RAS-hemmer er kontraindisert.
MT legemiddel	17.05.2024 for paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)
MT aktuell indikasjon	31.03.2025
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi. Det er ikke anmodet om vurdering av iptakopan ved PNH i Nye metoder.
Virkningsmekanisme	Iptakopan er en komplementhemmer. Hos pasienter med komplement 3-glomerulopati er komplementsystemet (en del av kroppens immunforsvar) overaktivt. Komplement 3-glomerulopati gir avleiring av proteinet C3 i nyrenes glomeruli, noe som utløser inflammasjon, glomerulær skade og nyrefibrose. Iptakopan gir redusert spalting av C3 og redusert avleiring av C3 i nyrene.
Dosering og administrasjonsmåte	Kapsel á 200 mg oralt 2 ganger daglig. Langvarig behandling.

Komplement 3-glomerulopati (C3G)

Om sykdommen

C3G er en sjelden kronisk nyresykdom med gradvis økende nyresvikt og symptomer som proteinuri, hematuri og hypertensjon. Sykdommen skyldes overaktivering av komplementsystemet. Dette fører til at C3-protein aktiveres ukontrollert og avleires i nyrenes glomeruli (filtreringsenheter). Årsaken er genetiske eller ervervede defekter i komplementregulerende proteiner eller autoantistoffer.

Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens standardbehandling består hovedsakelig av støttebehandling med RAS-hemmere og SGLT2-hemmere, samt immunsuppresjon (glukokortikoider, mykofenolatmofetil), avhengig av alvorlighetsgrad. Alvorlighetsgrad vurderes ut fra grad av proteinuri og hematuri, nyrefunksjon og, ved behov, nyrebiopsi. Mange må etter hvert ha dialyse eller transplantasjon. Ettersom dagens behandling ikke er rettet mot den underliggende sykdomsmekanismen, kan transplanterte pasienter få tilbakefall av sykdom og over tid trenge ny transplantasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Antall tilfeller i Norge er ikke kjent, men det anslås mindre enn 1-3 nye tilfeller årlig per million i Europa. En norsk kliniker Novartis har vært i kontakt med anslår en norsk prevalens på omtrent 50 C3G-pasienter. Ettersom iptakopan har MT for indikasjonene PNH og C3G, samt har pågående studier for andre indikasjoner, dekker iptakopan samlet et større antall pasienter enn kriteriet om lavt pasientantall i ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. C3G er en alvorlig nyresykdom som inntreffer i relativt ung alder. Gjennomsnittsalderen til pasientene i den kliniske studien av iptakopan (APPEAR-C3G) var 28 år, og 30 % av studiepasientene hadde fått C3G-diagnosen før fylte 18 år. Ifølge data fra et engelsk register (UK RaDaR) nådde 42 % av 203 registrerte C3G-pasienter endestadium nyresvikt innen 11 år.

Klinisk dokumentasjon

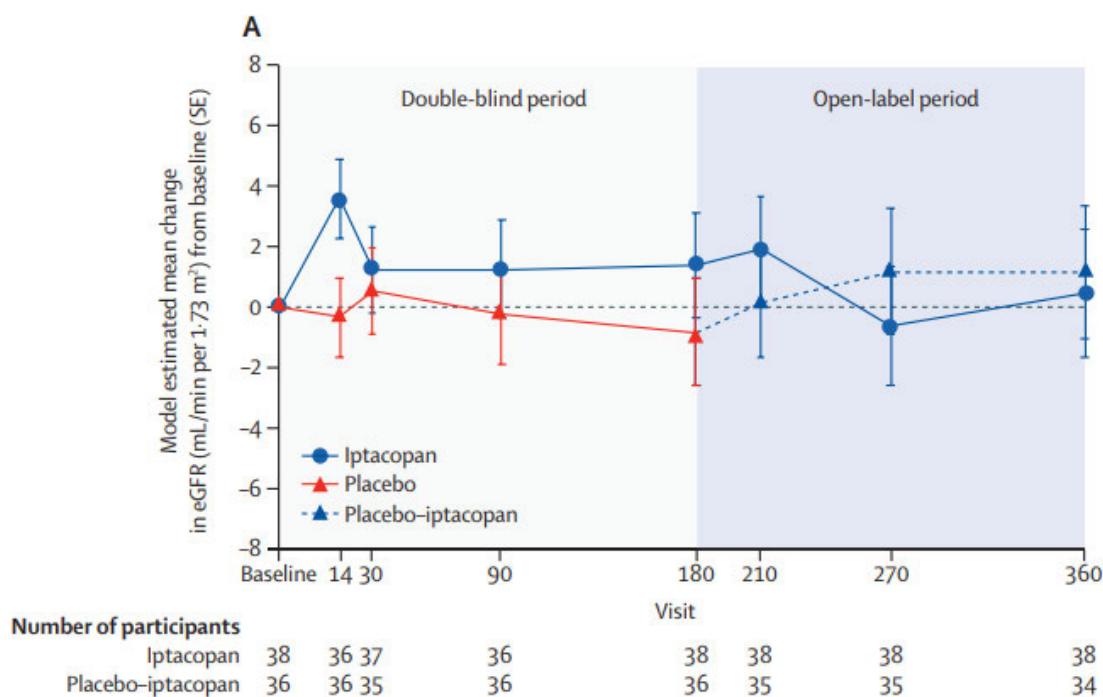
APPEAR-C3G (NCT04817618) er en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert fase 3-studie for å evaluere effekt og sikkerhet av iptakopan hos pasienter med C3G-glomerulopati. Iptakopan er sammenlignet direkte med relevant komparator (dagens standardbehandling) i APPEAR-C3G-studien.

Pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten iptakopan 200 mg oralt to ganger daglig (N = 38) eller placebo (N = 36) i 6 måneder, etterfulgt av en 6-måneders åpen behandlingsperiode der alle pasientene fikk iptakopan 200 mg oralt to ganger daglig. Pasientene fikk i tillegg en stabil maksimalt tolerert dose av en RAS-hemmer, og 45 % av pasientene fikk samtidig immunsuppressiv behandling. Alle 74 pasientene fullførte den dobbeltblinde perioden og 73 pasienter fullførte den åpne behandlingsperioden med iptakopan.

Det primære endepunktet i APPEAR-C3G var endring i 24-timers UPCr (urin protein kreatinin ratio) fra baseline for iptakopan sammenlignet med placebo etter 6 måneders behandling. Iptakopan var bedre enn placebo, med en statistisk signifikant reduksjon på 35,1 % (95 % KI: 13,8 %, 51,1 %, p = 0,0014), -30,2 % og +7,6 % for henholdsvis iptakopan og placebo. I EPAR¹ for iptakopan har EMA vurdert at effekten vist på proteinuri er moderat, men klinisk relevant.

¹ EPAR – Assessment report: [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

Ettersom det primære endepunktet (proteinuri) er et surrogatendepunkt med usikker korrelasjon til harde endepunkter, har Novartis valgt å bruke sekundærendepunktet eGFR i den helseøkonomiske analysen. DMP støtter dette. Behandling med iptakopan i 6 måneder resulterte i en numerisk forbedring på 2,2 ml/min/1,73 m² (95 % KI: -2,7, 7,1, p = 0,3241) i eGFR fra baseline sammenlignet med placebo (1,3 og -0,9 ml/min/1,73 m² for henholdsvis iptakopan og placebo). Forskjellen i eGFR var ikke statistisk signifikant. En klinisk meningsfull endring i eGFR kan imidlertid ikke forventes i løpet av en periode på 6 måneder. Figuren under viser gjennomsnittlig endring i eGFR over tid for iptakopan- og placebo-armen i den dobbeltblindede perioden (6 måneder), samt for pasienter i placeboarmen som gikk over til iptakopanbehandling i den åpne studieperioden (måned 6 til 12).



Ressursbruk

Iptakopan er markedsført i Norge. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling (28-dager) med iptakopan per pasient er om lag NOK 368 000, basert på maks AUP inkl. mva. Dette tilsvarer en årskostnad på omtrent NOK 4,4 millioner (maks AUP inkl. mva.). Iptakopan skal gis som tilleggshandling til RAS-hemmer og evt. immunsuppressiv behandling, eller som monoterapi hos pasienter som er intolerante/har kontraindikasjon for RAS-hemmere. Behandlingen er langvarig. Modellerte besparelser i Novartis sin grunnanalyse er utsatt tid til dialyse og/eller nyretransplantasjon.

DMP har gjort initielle endringer i Novartis sin innleverte helseøkonomiske analyse. Endringene i de utvalgte parameterne reflekterer ikke en fullstendig gjennomgang eller vurdering av alle parametere og forutsetninger som inngår i innsendt dokumentasjonen. Noen av endringene følger direkte av kravene i DMPs retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av legemidler. Tabellen beskriver kort endringen som DMP har gjort fra Novartis sin grunnanalyse, med ytterligere forklaring under. IKER per QALY er endret enkeltvis med utgangspunkt i Novartis sin grunnanalyse, samt akkumulert i den rekkefølgen tabellen følger.

	Forutsetning	Novartis sin grunnanalyse	DMPs scenarioer	IKER per QALY enkeltvis	IKER per QALY akkumulert
1	Diskonteringsrate	Analyse A: Kostnader: 4 % Effekt: 0 % Analyse B: Kostnader: 4 % Effekt: 4 %	Kostnader: 4 % Effekt: 4 %	8 863 849	8 863 849
2	Patentfall iptakopan	Inkludert	Ekskludert	11 766 952	11 766 952
3	Relativ effekt på eGFR	Kilde: RCT for intervensjon og historiske data for komparator	Kilde: RCT for både intervensjon og komparator	12 427 346	16 136 705
4	CKD-stadium ved behandlingsstart	Kilde: litteraturen	Kilde: den kliniske studien (APPEAR-C3G)	10 536 346	22 830 179
5	Helserelatert livskvalitet i CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse	Kilde: Metodevurderings-rapporter fra NICE for kroniske nyresykdommer	Kilde: litteraturen	22 322 637	42 601 696

Beskrivelse av scenarioene:

- Diskonteringsrate:** Novartis har levert to grunnanalyser, med ulike diskonteringsrater. I den ene grunnanalysen er kun kostnader diskontert (4 % per år), mens helsegevinster ikke er diskontert (0 % per år). Dette er ikke i tråd med DMPs retningslinjer. IKER per QALY i denne grunnanalysen er NOK 3 794 033. I den andre grunnanalysen har Novartis brukt en diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og helsegevinster, i tråd med DMPs retningslinjer. IKER per QALY i denne grunnanalysen er NOK 8 863 849. Det er denne grunnanalysen DMP har tatt utgangspunkt i for å gjøre scenarioanalyser.
- Patentfall iptakopan:** Novartis har antatt at iptakopan mister sin patentbeskyttelse etter ■■■ år, og at prisen da reduseres med ■■■ % (trinn 1), deretter til ■■■ % 18 måneder etter trinn 1, i tråd med kuttsatsene i trinnprismodellen. Ifølge DMPs retningslinjer skal enhetskostnader som hovedregel holdes uendret gjennom modellens tidshorisont. Videre er legemidler som finansieres av helseforetakene unntatt trinnprisregulering.
- Relativ effekt på eGFR:** Effektdata fra randomiserte, kontrollerte studier (RCT) foretrekkes ifølge DMPs retningslinjer. I grunnanalysen har Novartis imidlertid ikke modellert relativ effekt basert på den randomiserte, kontrollerte studiefasen i APPEAR-C3G. Novartis har i stedet brukt historisk eGFR slope for komparator-armen, basert på eGFR-data for alle studiepasientene fra inntil 2,5 år før behandlingsstart i APPEAR-C3G. For intervensjonsarmen har Novartis brukt eGFR slope for iptakopan i den randomiserte studiefasen i APPEAR-C3G. Novartis begrunner bruk av historisk slope for komparator-armen med at resultatene for placebo i den randomiserte studiefasen var uventet, og at utvalgsstørrelsen var lav. DMP mener at de samme betraktningene i så fall også vil gjelde intervensjonsarmen, og at modelleringen av relativ effekt i Novartis sin grunnanalyse gir

stor risiko for systematiske skjevheter. I EPAR² for iptakopan har EMA kommentert at eGFR-økningen som ble observert i placebo-armen i APPEAR-C3G ikke kan forklares, men at dersom dette skyldes en placeboeffekt, så ville den også bidratt til effekten i iptakopan-gruppen. EMA vurderte også at sammenligningen av eGFR slope før og under behandling i APPEAR-C3G mangler robusthet. DMP kan ikke akseptere Novartis sin metode for å modellere relativ effekt, men hvilken modellering av eGFR slope for henholdsvis intervensjon og komparator som er mest sannsynlig krever en større utredning. I scenarioanalysen har DMP modellert relativ effekt basert på eGFR-data fra den randomiserte studiefasen for både intervensjon og komparator.

4. **CKD-stadium ved behandlingsstart:** Novartis viser til innspill fra norske klinikere, og antar i sin grunnanalyse at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis har mer avansert nyresykdom enn studiepasientene i APPEAR-C3G. Novartis har basert fordelingen på en kilde fra litteraturen. I scenarioanalysen har DMP brukt fordelingen for pasientene i APPEAR-C3G ved baseline. Det er i denne populasjonen effektresultatene er målt (ivaretar intern validitet). Fordelingen av pasienter i CKD-stadium ved behandlingsstart i hhv Novartis sin grunnanalyse og i DMPs scenario er vist i tabellen under.

	Pasientfordeling i CKD stadium					
	1	2	3a	3b	4	5
Novartis	9,3 %	28,2 %	23,3 %	18,9 %	20,3 %	0 %
DMP	58,1 %	23,0 %	6,8 %	9,5 %	2,7 %	0 %

5. **Helserelatert livskvalitet i CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse:** Helserelatert livskvalitet ble målt i APPEAR-C3G med EQ-5D-5L, og i den helseøkonomiske modellen er det brukt studiedata som grunnlag for nyttevekter i CKD stadium 1-4. For helsetilstandene CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse mangler det studiedata. Nyttevektene Novartis har valgt for disse helsestadiene er identifisert gjennom ferdigstilte metodevurderingsrapporter fra NICE for kroniske nyresykdommer og er ikke innhentet ved et systematisk litteratursøk. Nytteverdiene Novartis har valgt fremstår lave, og er hentet fra en lite sammenlignbar populasjon (CKD-pasienter > 60 år og betydelige komorbiditeter). Dette understøttes av EQ-5D-5L-data fra APPEAR-C3G, som viser god livskvalitet i stadium 1-4 for C3G-pasientene i studien³. Ved et enkelt litteratursøk finner DMP andre kilder som gjennomgående rapporterer høyere nyttevekter enn i Novartis sin grunnanalyse. Eksempelvis er transplantasjon forventet å forbedre pasientens livskvalitet betydelig sammenlignet med CKD stadium 5 og dialyse, og en nyttevekt på 0,71 i post transplantasjon framstår derfor å være lav. Hvilke nyttevekter som er mest representative for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis krever en større utredning. I scenarioanalysen har DMP brukt samme nytteverdier som Novartis i CKD-stadium 1-4, men andre nyttevekter fra litteraturen for helsetilstandene CKD stadium 5, post transplantasjon⁴ og dialyse^{5,6}, som framstår mer troverdige.

² EPAR – Assessment report: [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

³ Helsestadier: CKD 1 – 0,922, CKD 2 – 0,959, CKD 3 – 0,943, CKD 4 – 0,883.

⁴ [Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L - PMC](#)

⁵ [Estimating a Minimal Important Difference for the EQ-5D-5L Utility Index in Dialysis Patients - ScienceDirect](#)

⁶ DMP har beregnet nyttevektene til følgende: CKD stage 5 – pre-RRT = 0,782, transplanterte = 0,836, dialyse = 0,668, Mean stage 5 = 0,725 (basert på gjennomsnitt av CKD stage 5 pre-RRT og dialyse (0,782 + 0,668) / 2)

	Nyttevekter per helsestadium			
	CKD 5	Post transplantasjon	Hemodialyse	Peritoneal dialyse
Novartis	0,73	0,71	0,44	0,53
DMP	0,782	0,836	0,668	0,668

Status i andre land for iptakopan ved C3G

Sverige (TLV): Under vurdering. Midlertidig refusjon i påvente av endelig beslutning for pasienter som har fått iptakopan på lisens før MT ([lenke tlv.se](https://www.tlv.se)).

Danmark (Medicinrådet): Leverandør trakk anmodningen 18. desember 2025, og saksbehandlingen er avbrutt ([lenke medicinraadet.dk](https://www.medicinraadet.dk)).

Skottland (SMC): Leverandør har ikke søkt ([lenke scottishmedicines.org.uk](https://www.scottishmedicines.org.uk))

England (NICE/NHS): Leverandøren har trukket seg fra vurderingsprosessen (29. oktober 2025), og NICE kan ikke gi en anbefaling ([lenke nice.org.uk](https://www.nice.org.uk)). NICE publiserte utkast til retningslinjer (draft guidance) 4. september, med anbefaling om at iptakopan ikke bør brukes. Begrunnelsen er:

Det finnes ingen godkjente behandlinger for komplement 3-glomerulopati. Vanlig behandling har som mål å kontrollere symptomene. Iptakopan har som mål å behandle selve sykdommen. Kliniske studier tyder på at iptakopan, sammenlignet med placebo, reduserer mengden protein i urinen og bremser nedgangen i nyrefunksjon. Dette er imidlertid usikkert fordi studiene var kortvarige og inkluderte få pasienter.

Det er betydelig usikkerhet i den økonomiske modellen, blant annet når det gjelder:

- *hvilket evidensgrunnlag som bør brukes*
- *hvilke forutsetninger som er lagt til grunn*
- *om modellen fanger opp alle de potensielle fordelene ved iptakopan*

På grunn av usikkerhetene i den økonomiske modellen er det ikke mulig å fastslå det mest sannsynlige estimatet for kostnadseffektivitet for iptakopan. Videre ligger alle kostnadseffektivitetsestimaterne, både fra leverandøren og fra den eksterne vurderingsgruppen, betydelig over det nivået NICE anser som en akseptabel bruk av NHS-ressurser. Derfor bør iptakopan ikke brukes.

DMP vurderer at den kliniske studien for iptakopan, APPEAR-C3G, er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering med en kostnad-nytte-analyse. DMP vurderer imidlertid at det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til innsendt dokumentasjon og sentrale forutsetninger i den helseøkonomiske analysen. Det vil kreve betydelige ressurser fra DMP, både i form av tid og utredningskapasitet, å gjennomgå dokumentasjonen og fastsette et mest sannsynlig estimat for kostnadseffektivitet.

DMP har vært i dialog med Novartis, og de er gjort kjent med at foreløpige vurderinger tilsier en svært høy IKER. Novartis er også informert om at DMP vil orientere Bestillerforum om status for saken.

DMP ber Bestillerforum om å ta stilling til hvorvidt DMP skal utrede saken videre, eller om det skal tas en beslutning basert på informasjonen i dette notatet, med mulighet for Novartis til å anmode om revurdering dersom kostnaden for iptakopan reduseres vesentlig eller det foreligger nye kliniske data.

Ida Kommandantvold
Fung. Enhetsleder