

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

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 spaltning 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 overaktivisering av komplementsystemet. Dette fører til at C3-protein aktiveres ukontrollert og avleires i nyrenes glomeruli (filtreringsenhetene). 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](#)

	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.

Oppsummering

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.

Basert på innledende vurdering av innsendt dokumentasjon, og de foreløpige justeringene av sentrale modellforutsetninger, vurderer DMP at det er lite sannsynlig at prioriteringskriteriene vil kunne oppfylles, gitt det kostnadsnivået Novartis har satt for iptakopan. IKER er svært høy i Novartis sin grunnanalyse og på tvers av de ulike analysene DMP foreløpig har gjennomført.

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.

Anbefaling

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.

Direktoratet for medisinske produkter, 07.01.2026

Ida Kommandantvold

Fung. Enhetsleder

1. Ufullstendig metodevurdering: Prosessen og utfallet i denne saken viser et tydelig gap i prioritering og metodevurdering av sjeldne nyresykdommer

DMP viser til betydelig usikkerhet knyttet til dokumentasjonen for iptacopan til behandling av C3G, og at en fullverdig metodevurdering vil kreve omfattende ressurser. Novartis anerkjenner at slike vurderinger er metodisk krevende, særlig innen sjeldenfeltet. Når DMP likevel trekker konklusjoner basert på foreløpige og uferdige analyser, gjennom enkeltvise parameterendringer uten vurdering av modellens interne validitet eller nødvendig analytisk dybde, fremstår det metodisk svakt å konkludere med at prioriteringskriteriene sannsynligvis ikke vil kunne oppfylles.

En praksis der saker med begrenset datagrunnlag nedprioriteres på grunn av behov for økt utredningskapasitet, kan svekke systemets evne til å ivareta små pasientgrupper med alvorlige sykdommer. Dette rammer sjeldenfeltet særlig hardt og kan i realiteten hindre tilgang til nødvendig behandling. Resultatet er at ufullstendige analyser får uforholdsmessig stor betydning for beslutning om tilgang til behandling i en allerede svært sårbar pasientgruppe.

2. DMPs saksfremstilling er ubalansert og ufullstendig – med direkte betydning for vurderingen av særskilt små pasientgrupper

Omtalen av sykdommens alvorlighet og prognosetap fremstår utilstrekkelig: C3G er en svært sjelden, progressiv og alvorlig nyresykdom som i stor grad rammer unge mennesker. Britiske registerdata viser en median alder ved diagnose på 20 år, og en betydelig andel diagnostiseres før fylte 18 år. I Novartis' analyse beregnes et absolutt prognosetap på 23,6-26,3 QALYs for pasienter diagnostisert i alderen 18-25 år. Dette indikerer en alvorlighetsgrad godt over nivået som vanligvis legges til grunn ved justeringen av terskelverdien. Til tross for dette omtaler DMP verken sykdommens alvorlighet eller prognosetap i tilstrekkelig grad, noe som svekker vurderingens relevans og anvendbarhet som beslutningsstøtte.

Sykdomsbyrden fremstår som undervurdert: Pasientene mangler i dag effektive behandlingsalternativer, og om lag halvparten utvikler terminal nyresvikt innen ti år. Dette medfører behov for dialyse, transplantasjon, høy risiko for tilbakefall og gjentatte behandlingssykluser med dialyse og re-transplantasjon. Sykdommen innebærer også høy kardiovaskulær risiko og økt dødelighet. Disse forholdene reflekteres ikke tilstrekkelig i DMPs vurdering.

Feilaktig fremstilling av pasientgrunnlaget: DMPs anslag på om lag 50 pasienter er misvisende. Norsk Nyreregister rapporterer kun 22 biopsiverifiserte C3G-pasienter i perioden 2016-2024 ([NNR Aarsrapport 2024](#)), og norske klinikere anslår at ca. 60 % har vedvarende proteinuri og kan være aktuelle for behandling. Dette innebærer en reell prevalent populasjon på om lag 13 pasienter, hvilket ligger klart innenfor intensjonen med rammeverket for særskilt små pasientgrupper. Argumentet om at iptacopan utvikles i flere indikasjoner er ikke relevant, ettersom tidligfasestudier har høy usikkerhet og ikke kan benyttes som grunnlag for å avvise saken fra rammeverket.

Feil vurdering av primært endepunkt i APPEAR C3G: DMP omtaler reduksjonen i UPCR som moderat, men registerdata fra UK viser at 20 % reduksjon etter 12 måneder er klinisk signifikant og assosiert med redusert risiko for ESKD ([Masoud et al., 2025](#)).

3. Manglende faglig forankring gjør de justerte IKER-estimatene uegnet som beslutningsgrunnlag

Manglende metodegrunnlag, validering og sannsynlighetsvurdering: DMP presenterer justerte IKER-estimer uten at modell, datagrunnlag og sentrale antakelser er vurdert eller validert tråd med gjeldende prosess. DMP påpeker selv at flere av endringene «krever en større utredning», noe som tydelig indikerer at estimatene ikke kan benyttes som beslutningsgrunnlag. Det foreligger ingen vurdering av sannsynlighet (plausibilitet/robusthet) for anslagene, og det drøftes ikke om resultatene fremstår klinisk troverdige. Et IKER-estimat opp mot ~42 mill. kroner per QALY representerer et worst-case-scenario uten tilstrekkelig medisinsk eller analytisk forankring.

Urealistisk modellering av relativ effekt og sykdomsprogresjon: DMP modellerer relativ effekt direkte fra 6-måneders eGFR-data, samtidig som de selv presiserer at «en klinisk meningsfull endring i eGFR ikke kan forventes i løpet av 6 måneder». Dette bekreftes av norske klinikere. Tilnærmingen undervurderer systematisk progresjon i SoC og overvurderer nyreoverlevelse i modellen. Dette illustreres ved en modellert «kidney survival» etter 10 år på om lag 86 %, i tydelig kontrast til britiske registerdata som viser rundt 58 % etter 11 år ([Masoud et al. 2025](#)). En slik modellering gir et urealistisk bilde av både sykdomsforløp og behandlingseffekt.

Novartis har benyttet historiske eGFR-data for APPEAR-C3G-pasientene (2,5 år før inklusjon) som referanse for SoC og sammenlignet dette med 52-ukers eGFR-resultater for iptakopan. Denne tilnærmingen gir en årlig komparator-slope på $\sim -7,5$ ml/min/1,73m², i tråd med tilbakemelding fra norske klinikere. DMPs innvendinger mot bruk av historisk data adresserer imidlertid ikke den underliggende utfordringen: Modellen må bygge på et klinisk troverdig sykdomsforløp. Ubalansen i historiske eGFR-slopes mellom komparator og iptakopan (absolutt differanse $\sim -3,1$ ml/min/1,73m²/år), sammen med forskjeller i baseline-fenotyper, indikerer ulike forventede forløp. Å se bort fra dette introduserer en systematisk skjevhet som resulterer i en urealistisk langsom progresjon i SoC-armen.

Endring av stadiefordeling og relativ effekt er klinisk irrelevante og øker IKER betraktelig: DMP benytter stadiefordelingen fra APPEAR-C3G, til tross for at norske klinikere vurderer at de behandlingsrelevante pasientene i Norge i hovedsak befinner seg i senere CKD-stadier ([Abedini et al. 2026](#)). En forskyvning mot tidligere stadier i modellen forlenger tiden til nyresvikt kunstig, underestimerer den reelle sykdomsbyrden og skaper et skjevt bilde av både behandlingseffekt og kostnadseffektivitet. DMPs justeringer øker IKER-estimerer til ~ 12 – 22 mill. kroner per QALY uten klinisk validering av de underliggende antakelsene.

Det er betydelig usikkerhet knyttet til livskvalitetsvektene som er benyttet for CKD stadium 5 og post-transplantasjon:

a) DMP overestimerer QoL ved CKD5/dialyse: DMP benytter et gjennomsnitt av «CKD stadium før KRT» og «dialyse» i en allerede vektet nytteberegning der ingen CKD5-pasienter befinner seg utenfor KRT/dialyse. Dette medfører en systematisk overestimering av livskvalitet i de mest alvorlige stadiene og må anses som en metodisk feil. Dette øker IKER-estimatet med 5 millioner kroner per QALY.

b) Post-transplantasjon er ikke et stabilt stadium i C3G: Å tildele nesten perfekte nyttevekter i dette stadiet er derfor ikke klinisk plausibelt og overdriver QoL betydelig. Pasientene lever med høy risiko for tilbakefall, infeksjoner, hyppig oppfølging og frykt for transplantatsvikt. Norske klinikere vurderer derfor at livskvaliteten i dette stadiet sannsynligvis er lavere enn for den generelle transplantasjonspopulasjonen. At modellen tillater flere transplantasjoner innebærer dessuten at «post-transplant» i realiteten inkluderer flere CKD-stadier.

Fraværet av C3G-spesifikke nyttevekter tilsier at justeringer må være konservative og **klinisk validert**, og ikke overstige nivåer som er akseptert i sammenlignbare HTA-er (jf. NICE og den norske HTA rapporten av dialysemodaliteter¹). Å anvende nyttevekter fra andre nyresviktpopulasjoner, som diabetes eller eldre pasienter, er metodisk problematisk fordi årsaksmekanisme og pasientkarakteristika påvirker HRQoL. Uten klinisk validering kan DMPs justeringer derfor ikke anses som mer representative enn antakelsene i Novartis' grunnanalyse.

Som tidligere fremhevet i innspill til Bestillerforum gir fravær av patentutløp over 70 år urealistiske kostnadsestimerer, samtidig som dagens diskonteringspraksis systematisk undervurderer de langsiktige helsegevinstene ved C3G-behandling ([sakspapirer bestillerforum 19.01.2026](#)).

¹ https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_19_dialyse.pdf