

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_033
Handelsnavn (virkestoff)	Fabhalta (iptacopan)
Virkningsmekanisme	Hos pasienter med komplement 3-glomerulopati er komplementsystemet (en del av kroppens immunforsvar) overaktivt. Komplement 3-glomerulopati gir avleiring av C3 i glomeruli, som utløser inflammasjon, glomerulær skade og nyrefibrose. Iptacopan hemmer C3-konvertaseaktivitet, som gir redusert spalting av C3 og redusert avleiring av C3 i nyrene.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Legemidlet fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 17.05.2024 for paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), og indikasjonsutvidelse 31.03.2025 for den aktuelle indikasjonen C3-glomerulopati.
Aktuell indikasjon	Til behandling av voksne pasienter med komplement 3-glomerulopati i kombinasjon med en renin-angiotensinsystem (RAS)-hemmer, eller hos pasienter som er intolerante for RAS-hemmer, eller hvor en RAS-hemmer er kontraindisert.
Dosering	Kapsel á 200 mg oralt 2 ganger daglig.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Novartis Norway AS
Bakgrunn	Komplement 3-glomerulopati er en sjelden nyresykdom som skyldes overaktivering av komplementsystemets komplement komponent 3 (1). Sykdommen opptrer vanligvis hos barn/unge og oppstår gjerne i etterkant av øvre luftveisinfeksjoner inkludert streptokokkinfeksjon. Sykdommen gir gradvis økende nyresvikt med symptomer som proteinuri, hematuri og hypertensjon. Noen får i tillegg druser (avleiringer i makula) eller Barraquer-Simons/Dunnigan-Kobberling syndrom (en form for ervervet partiell lipodystrofi) (1). Prognosen ved komplement 3-glomerulopati varierer fra lavgradig proteinuri og bevart nyrefunksjon i lang tid, mens andre har en mer progressiv glomerulonefritt med dårlig prognose. En kohort av unge voksne pasienter med C3-glomerulopati viste at omtrent 40 % av pasientene progredierte til endestadiet nyresvikt i løpet av 6 år (2). Pasientene får ofte progredierende nyresvikt med behov for dialyse og transplantasjon. Det er i tillegg risiko for residiv etter transplantasjon. Det finnes ikke tall på antall pasienter med C3-glomerulopati i Norge. I Europa anslås mindre enn 1-3 nye tilfeller årlig per million (1). C3-glomerulopati nevnes i Generell veileder i pediatri (4) og Akuttveileder i pediatri (4), men behandling for C3-glomerulopati nevnes ikke spesifikt. UpToDate anbefaler ulik behandling avhengig av alvorlighetsgraden (tabell 1). Ifølge innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten, behandles pasienter med RAAS- og SGLT2-hemmere som støttebehandling, samt immunsuppresjon med steroider, mykofenolatmofetil og/eller eculizumab (off label). Tabell 1. Oversikt over behandling ved C3-glomerulopati anbefalt av UpToDate (1).

Alvorlighetsgrad	Kriterier	Behandling
Mild sykdom	Proteinuri <1.5 g/dag, hematuri, normal nyrefunksjon	Støttebehandling (kosthold med salt- og proteinrestriksjon, blodtrykkskontroll, RAAS og behandling for dyslipidemi). Oppfølging av nyrefunksjon
Moderat til alvorlig	Proteinuri ≥1.5 g/dag og/eller nedsatt nyrefunksjon	Mykofenolatmofetil og glukokortikoider. Dersom proteinuri ikke reduseres og nyrefunksjon stabiliseres eller bedres, avsluttes mykofenolatmofetil- og glukokortikoidbehandling og det gis plasmainfusjon eller plasmaferese ved genetisk mutasjon i faktor H, eller eculizumab dersom man ikke har genetisk mutasjon i faktor H
Rask progredierende	Rask forverring av nyrefunksjon og halvmåneformet glomerulonefritt på nyrebiopsi	Glukokortikoider + enten cyklofosamid eller mykofenolatmofetil

Effekt og sikkerhet av iptacopan er vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie, APPEAR-C3G (NCT04817618), med en placebokontrollert periode på 6 måneder etterfulgt av en 6 måneders åpen fase (3). Eksklusjonskriterier var blant annet raskt progredierende halvmåneformet glomerulonefritt og bruk av immunsupprimerende (utenom mykofenolatmofetil, cyclofosamid og systemiske kortikosteroider) siste 90 dager før randomisering. 38 pasienter (hvorav 23 ≥ 18 år) ble randomisert til iptacopan og 36 pasienter (hvorav 30 ≥ 18 år) til placebo. Studien av pasienter <18 år er fremdeles pågående, og gjeldende MT gjelder derfor kun voksne pasienter.

Hovedendepunkt i APPEAR C3G var reduksjon i proteinuri (målt ved 24-timers urin protein-kreatinin-ratio [UPCR]) fra baseline til 6 måneder (3).

Sekundærendepunkter var endring fra baseline til 6 måneder i (3):

- estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR)
- andel som nådde komposittendepunktet for nyrefunksjon (stabil eller forbedret eGFR og ≥50 % reduksjon i UPCR)
- total sykdomsaktivitet skår på nyrebiopsi

Eksplorative endepunkter (et utvalg av mest relevante) (3):

- årlig endring i eGFR slope før og etter behandling med iptacopan
- endring i serum C3 nivåer fra baseline til 6 måneder
- endring i glomerulær C3-deponeringsscore fra baseline til 6 måneder
- livskvalitet (målt ved SF-36, EQ-5D-5L, FACIT fatigue skår, PGIS fatigue skår)

Ifølge EMA viste studien en klinisk forbedring av proteinuri og stabilisering av eGFR sammenlignet med placebo (+ standardbehandling) som ser ut til å vedvare i den åpne studieperioden.

	Det er begrenset dokumentasjon på sikkerhet grunnet kort oppfølgingstid og at sykdommen er sjelden (2).
Begrunnelse i forslag	Novartis foreslår en forenklet metodevurdering med en medisinsk vurdering og budsjettkonsekvensanalyse av iptacopan.
Preliminær PICO¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon I: Iptacopan brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale. C: Dagens standardbehandling (støttebehandling ved mild sykdom, glukokortikoider og mykofenolatmofetil ved moderat til alvorlig sykdom). O: Urin protein-kreatinin-ratio, urin albumin-kreatinin-ratio, eGFR, hematuri, sykdomsprogresjon (behov for dialyse/transplantasjon), dødelighet, sikkerhet, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Iptacopan er ikke tidligere metodevurdert av DMP for indikasjonen som initialt fikk markedsføringstillatelse: «som monoterapi til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi». I innspill til Nye metoder påpeker ansatte i spesialisthelsetjenesten at det er behov for iptacopan ettersom ikke alle pasientene har respons på dagens behandling. Ecuzumab nevnes som en mulig komparator i norsk klinisk praksis i innspill til Nye metoder. Ecuzumab er imidlertid ikke innført i Nye metoder og en eventuell bruk vil derfor være off-label til indikasjonen C3 glomerulopati. DMP vurderer derfor at komparator bør være dagens standardbehandling, som består av støttebehandling, samt glukokortikoider eller mykofenolatmofetil. DMP vurderer at komparator i APPEAR-C3G kan benyttes direkte til å informere relativ effekt i en helseøkonomisk analyse, med forbehold om kort kontrollert varighet. Som forventet ved sjeldne sykdommer er det usikkerhet knyttet til dokumentasjonen med få deltakere, kort varighet av placebokontrollert studieperiode og surrogatendepunkter. DMP foreslår at usikkerhetene kan ivaretas ved hjelp av scenarioanalyser og diskusjon av hvordan dette vil påvirke resultatene.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse).

Kilder:

- 1) [C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis - UpToDate](#)
- 2) [C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy - ScienceDirect](#)
- 3) [Fabhalta, INN-iptacopan](#)
- 4) [Generell veileder i pediatri. Kap 10. Nyre, urinveier og kjønnsorganer - Helsebiblioteket](#)
- 5) [Akuttveileder i pediatri. Kapittel 10.5 Akutt glomerulonefritt - Helsebiblioteket](#)

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Versjonslogg*

Dato	Hva
12.08.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.