

Til behandling av voksne med primær immunoglobulin A-nefropati (IgAN) med urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-kreatinin-ratio $\geq 0,75$ g/g)

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

28.09.2026•

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggssopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet sparsentan (Filspari). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at sparsentan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Vifor. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av sparsentan i behandlingsalgoritmen, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_027 : 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.
Legemiddelfirma	CSL Vifor
Preparat	Filspari
Virkestoff	Sparsentan
ATC-kode	C09XX01
Aktuell indikasjon	Behandling av voksne med primær immunoglobulin A-nefropati (IgAN) med urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-kreatinin-ratio $\geq 0,75$ g/g)
Virkningsmekanisme	Sparsentan blokkerer reseptorene for to hormoner kalt endotelin og angiotensin, som er involvert i prosesser som fører til nyreskade. Ved å blokkere disse reseptorene reduserer sparsentan nivået av protein i urinen, og bidrar til å bremse sykdomsutviklingen.
Dosering	Tabletter. Dosering initieres med en startdose å 200 mg én gang daglig i 14 dager og økes deretter til 400 mg én gang daglig, avhengig av tolerabilitet. Behandlingen er langvarig.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

IgA nefropati	
Om sykdommen	IgA nefropati (IgAN) er en autoimmun kronisk nyresykdom der immunglobulin A (IgA)-antistoffer avleires i nyrenes glomeruli, og forårsaker betennelse og skade. Dette kan føre til blod i urinen, proteinuri og redusert nyrefunksjon over tid. Sykdommen diagnostiseres ved nyrebiopsi. Alvorlighetsgraden varierer fra milde forløp, som kan håndteres med støttebehandling alene, til alvorlige forløp med utvikling av endestadium nyresvikt. Norske tall viser at rundt 30 % av pasientene med IgAN vil nå endestadium nyresvikt i løpet av 20 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Antall nye IgAN tilfeller per år er ca. 100 og totalt antall pasienter i Norge anslås til omtrent 2000-3000.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens behandling er primært støttebehandling med ARB ¹ (f.eks. kandesartan eller irbesartan) eller ACE ² -hemmer for å senke blodtrykk og redusere proteinuri, med eller uten tillegg av SGLT2 ³ -hemmer, samt livsstilsendringer (f.eks. røykeslutt). I mer alvorlige tilfeller kan immunsuppressiva (glukokortikoider og steroidsparende immunsuppressive behandlinger) være aktuelt. Bruken av systemiske kortikosteroider er imidlertid konservativ i Norge. Dialyse og transplantasjon kan bli nødvendig ved endestadium nyresvikt.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med biopsibekreftet IgA nefropati og urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag.
Intervensjon	Sparsentan 400 mg en gang daglig (vedlikeholdsdose). Tabletter.
Komparator	Kandesartan ⁴ 32 mg en gang daglig. Tabletter.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	PROTECT: Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 54 år.

¹ ARB = Angiotensin II-reseptorantagonist

² ACE = Angiotensinkonverterende enzym-hemmere

³ SGLT2 = Natriumglukose-kotransportør 2

⁴ Irbesartan (komparator i PROTECT) og kandesartan (komparator i norsk klinisk praksis) er begge ARB og antas å ha sammenlignbar effekt.

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra CSL Vifor og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Sparsentan	Kandesartan	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 500 889	2 687 155	3 813 734
Totale QALYs	13,98	13,64	0,34
Totale leveår	17,44	17,06	0,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	11 339 659		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	10 077 055		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av å erstatte angiotensin II-reseptorantagonist (ARB) med sparsentan hos pasienter med immunglobulin A nefropati (IgAN) har blitt undersøkt i PROTECT studien, en randomisert, aktiv-kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie. Studien inkluderte og randomiserte 406 pasienter, hvorav 202 fikk behandling med sparsentan og 202 fikk behandling med ARB (irbesartan).

Primærendepunktet i PROTECT var prosentendring i proteinuri fra studiestart til uke 36, målt ved urin protein-kreatinin-ratio (UPCR). Ved uke 36 viste sparsentan gjennomsnittlig 41 % relativ reduksjon av UPCR for sparsentan sammenlignet med irbesartan. Effekten var statistisk signifikant. Forbedring i form av reduserte nivåer protein i urin ble observert fra uke fire, og effekten vedvarte ved uke 110 (studieslutt).

Et viktig sekundært endepunkt var endring i estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) i ulike tidsperioder. eGFR forverret seg mindre i sparsentangruppen sammenlignet med gruppen som fikk irbesartan. Forskjellen mellom sparsentan og irbesartan var 1,1 ml/min/1,73 m² (p = 0,037) i årlig endring fra uke 6-110 (kronisk eGFR slope), og 1,0 ml/min/1,73 m² (p = 0,058) i årlig endring fra uke 1-110 (total eGFR slope).

I den helseøkonomiske modellen beregnes overgangssannsynligheter mellom stadier av proteinuri og eGFR-kategorier (nyresviktsstadier) basert på data fra uke 12-106 i PROTECT. Disse overgangssannsynlighetene antas å vedvare og fortsetter ut livshorisonten.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med sparsentan i gjennomsnitt får 0,34 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med ARB. I modellen er det lagt til grunn at behandling med sparsentan gjør at det tar lengre tid før pasienter når endestadium nyresvikt, noe som reduserer eller utsetter behovet for dialyse og transplantasjon. Utsettelsen av endestadium nyresvikt gir en helsegevinst i form av økt livskvalitet og forlenget levetid.

De vanligst rapporterte bivirkningene for sparsentan er hypotensjon (10,8 %), hyperkalemi (9,6 %), svimmelhet (7,8 %) og perifert ødem (5,4 %). Den vanligste alvorlige bivirkningen er akutt nyreskade (0,9 %).

Basert på innspill fra de medisinske fageksperterne rekruttert til dette oppdraget, vurderer DMP at det i norsk klinisk praksis er aktuelt å behandle pasienter som oppfyller følgende startkriterier:

- biopsiverifisert IgAN
- vedvarende proteinuri ≥ 1 g/dag til tross for behandling med høyeste tolererbare dose ARB, i tillegg til SGLT2-hemmer
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ved oppstart

Stoppkriterier:

- uakseptable bivirkninger
- progresjon til nyresviktstadium 5

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for et års behandling med sparsentan er om lag 586 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med ulike nyresviktstadier, dialyse og transplantasjon. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med sparsentan er ca. 6,5 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 3,8 millioner NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med kandesartan.

DMP har estimert at merkostnad for sparsentan sammenliknet med kandesartan basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

11,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

10,1 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at sparsentan for denne populasjonen behandlet med kandesartan har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 – 8 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk sparsentan til behandling av IgAN vil være om lag 1,5 til 3,5 milliarder NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at mellom 780 og 1680 pasienter vil behandles med sparsentan i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Sparsentan er sammenliknet direkte med relevant komparator i en randomisert, aktiv-kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie. DMP vurderer at studieresultatene er overførbare til aktuell populasjon i norsk klinisk praksis, og at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom sparsentan og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år).

Relativ effekt baserer seg imidlertid på surrogatendepunkter (proteinuri, eGFR) og studievarigheten på 2 år er for kort til å måle harde endepunkter som tid til endestadium nyresvikt, og fremtidig behov for dialyse og transplantasjon. Den eneste validerte «tidlige» biomarkøren for når behandling bør igangsettes ved IgAN er proteinuri $\geq 0,5$ g/dag. Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen er en undergruppe av IgAN populasjonen med høy risiko for progressivt tap av nyrefunksjon i løpet av en toårsperiode, definert ved proteinuri $\geq 1,0$ g/dag til tross for standardbehandling. Behandlingsmålet er å redusere det årlige tapet av nyrefunksjon (eGFR) til <1 ml/min/1,73 m² for de fleste voksne (1). Det er i studier etablert at å redusere proteinuri trolig

reduserer progresjonen av nyresvikt (1). DMP vurderer at behandlingseffekten vist i PROTECT-studien er klinisk signifikant og at sparsentan trolig kan forlenge tiden til dialyse og nyretransplantasjon. Samtidig er det ikke etablert et kvantifiserbart forhold mellom effekt på surrogatendepunktene og harde endepunkter, og dette medfører usikkerhet om størrelsen på langtidseffekten.

Relativ effekt mellom sparsentan og kandesartan i et livstidsperspektiv er dermed usikker, og valg av datagrunnlag for å estimere tid til endestadium nyresvikt har stor innvirkning på resultatet i modellen.

I tillegg er det forhold ved den innsendte helseøkonomiske modellen som bidrar til usikkerhet i analyseresultatene. Delvis er dette knyttet til valg av eksterne data og behov for å gjøre antagelser, men DMP har også avdekket feil i datainput og manglende beskrivelser av metodikk i innsendt dokumentasjon. Til tross for mange runder med spørsmål til CSL Vifor er det fremdeles deler av datagrunnlaget som er lite transparent, og dette gjør det vanskelig for DMP å etterprøve beregningsgrunnlaget. DMP vurderer at usikkerheten er redusert i DMPs hovedanalyse sammenlignet med CSL Vifors grunnanalyse fordi vi i større grad har brukt PROTECT-data fremfor eksterne data, norske data for mortalitet hos IgAN-pasienter, samt tall fra Norsk nyreregister for fordeling på, og tid til, dialyse og transplantasjon hos pasienter i Norge.

Det finnes ingen pågående, randomiserte, kontrollerte studier som kan redusere disse usikkerhetene.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	5
Innholdsfortegnelse	8
Liste over tabeller.....	10
Liste over figurer	12
Logg	13
Forkortelser	15
1. Bakgrunn	16
1.1 Oversikt over oppdraget.....	16
1.1.1 Intervensjon.....	16
1.1.2 Oppdragsramme	16
1.2 Immunglobulin A nefropati	17
1.3 Behandling av IgA nefropati i norsk klinisk praksis	18
1.4 Forventet plassering av sparsentan i behandlingsalgoritmen.....	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	21
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	21
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	22
3. Analysemetode og PICO	24
3.1 Problemstilling	24
3.2 Helseøkonomisk modell	24
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	26
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	27
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	28
3.3.4 DMPs vurdering.....	29
3.4 Intervensjon	30
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	30
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	31
3.4.3 DMPs vurdering.....	31
3.5 Komparator.....	31
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	31
3.5.2 DMPs vurdering.....	32

3.6 Kliniske utfallsmål	32
3.6.1 Relativ effekt	33
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	46
3.6.3 Livskvalitet	49
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	54
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	54
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	54
3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser	55
3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	55
3.7.5 Øvrige kostnader	60
4. Analyseresultater	61
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	61
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	61
4.1.2 DMPs hovedanalyse	61
4.1.3 Analyser av usikkerhet	63
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	64
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	65
5. Budsjettberegninger	67
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med sparsentan (Filspari) ved IgAN i Norge	67
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	68
5.3 Budsjettkonsekvenser	68
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	68
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	69
Referanser	71
Vedlegg 1: Litteratursøk	73
Vedlegg 2: DMPs supplerende litteratursøk	75
Vedlegg 3: Relevante pågående studier for sparsentan	81
Vedlegg 4: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	82
Vedlegg 5: Kommentarer fra produsent	83

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	16
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	22
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	25
Tabell 5. Tilgjengelige datakilder for overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske modellen. Kilde: CSL Vifor.....	25
Tabell 6. Pasientkarakteristika ved studiestart – PROTECT (Fullt analysesett). Kilde: CSL Vifor og EPAR (10).....	26
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i CSL Vifor sin grunnanalyse i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.....	27
Tabell 8. Oversikt over fordeling av pasienter i ulike nyresviktstadier ved oppstart på sparsentan i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.	28
Tabell 9. DMPs sammenstilling av pasientkarakteristika.....	29
Tabell 10. Karakteristikk ved intervensjonen sparsentan (Kilde: CSL Vifor og preparatomtalen (9))	30
Tabell 11. Karakteristikk ved komparator ((Kilde: eks firma, epar, preparatomtale).....	31
Tabell 12. Oversikt over kliniske utfallsmål og inklusjon av disse i helseøkonomisk modell, CSL Vifor sin grunnanalyse.	32
Tabell 13. Pasientkarakteristika i PROTECT og RaDaR før og etter matching.	35
Tabell 14. Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt. Kilde: CSL Vifor.	40
Tabell 15. Fordeling av nye pasienter som progredierer fra nyresviktstadium 4 til nyresviktstadium 5 uten behov for nyreerstattende terapi, dialyse eller transplantasjon estimert av DMP.	41
Tabell 16. Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt per syklus tilpasset av DMP til norsk klinisk praksis.	41
Tabell 17. Hazardrater for mortalitet ved ulike nyresvikt- og proteinuristadier benyttet i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.....	43
Tabell 18. Hazardrater for mortalitet ved hemodialyse og peritonealdialyse benyttet i helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.	43
Tabell 19. Subgruppeanalyser av primærendepunktet i PROTECT-studien (prosent endring i UPCR fra studiestart til uke 36). PROTECT study prespecified interim analysis (PAS).....	45
Tabell 20. Uønskede hendelser ved sparsentan kombinert med SGLT2-hemmer. Kilde: CSL Vifor. ...	47
Tabell 21. Uønskede hendelser hensyntatt i modellen. Kilde: CSL Vifor.	48
Tabell 22. Endring i EQ-5D-5L fra studiestart til hver enkelt visitt. Kilde: CSL Vifor.	49
Tabell 23. EQ-5D-5L fullføringsrater for hver behandlingsgruppe og visitter frem til uke 110. Kilde: CSL Vifor.....	49
Tabell 24. Nyttevekter fra PROTECT fordelt på nyresviktstadier. Kilde: CSL Vifor.	50
Tabell 25. Nyttevekter fordelt på nyresviktstadier hentet fra Cooper et al. 2020 (22). Kilde: CSL Vifor.	50
Tabell 26. Oppsummering av nyttetap inkludert i den helseøkonomiske modellen. Kilde. CSL Vifor. ..	51
Tabell 27. Nyttevekter inkludert i den helseøkonomiske modellen.....	51
Tabell 28. Nyttevekter anvendt i DMPs hovedanalyse.	52
Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP, eller trinnspris, uten mva.....	54
Tabell 30. Kostnader relatert til samtidig behandling. Kilde: Legemiddelsøk.	54
Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt helseøkonomisk modell).....	55
Tabell 32. Kostnader for nyresviktstadier og UPCR-kategorier lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.	56
Tabell 33. Antall hendelser og total årlig kostnad per helsestadium i CSL Vifor grunnanalyse.....	56
Tabell 34. Behandlingskostnad ved dialyse lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.	56
Tabell 35. Andre dialysekostnader lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.	57
Tabell 36. Kostnader ved transplantasjon lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.....	58

Tabell 37. Antall hendelser per helsestadium basert på innspill fra medisinsk fagekspert.	58
Tabell 38. Antall hendelser lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.	59
Tabell 39. Oversikt over dialyserelaterte kostnader og parametre i DMP sin grunnanalyse.	59
Tabell 40. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	61
Tabell 41. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i CSL Vifor sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	62
Tabell 42. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	63
Tabell 43: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	63
Tabell 44. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	64
Tabell 45. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. Laveste anslag	68
Tabell 46. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. Høyeste anslag	68
Tabell 47. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Filspari og kandesartan. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	68
Tabell 48. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av sparsentan til behandling av IgAN (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Laveste til høyeste anslag pasienter.	69
Tabell 49. Gjennomsnittlige kostnader for spesialisthelsetjenesten per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Filspari og kandesartan. Ekskludert legemiddelkostnader (NOK, udiskontert).	69
Tabell 50. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett ekskludert legemiddelkostnader av innføring av sparsentan til behandling av IgAN (millioner NOK, udiskonterte). Laveste – høyeste anslag pasienter.	69

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over anbefalt behandling ved IgAN. Kilde: KDIGO retningslinje for IgAN 2025 (1), Creative Commons CC-BY-NC-ND.	19
Figur 2. Helseøkonomisk modell. Kilde: innsendt dokumentasjon CSL Vifor, Baxter et al. 2026 (11), lisensiert ved https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/	24
Figur 3. Endring fra baseline i UCPR i hele den randomiserte perioden. Kilde: Figur 5 i EPAR (10). ..	33
Figur 4. Endring i eGFR gjennom studieperioden. Kilde: Figur 8 i EPAR variation (14).	36
Figur 5. Tid fra biopsibekreftet IgAN-diagnose til nyreerstattende terapi. Kilde: Rivedal et al. 2025 (6). Lisensiert ved CC BY 4.0.	38

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	19-04-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16-06-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-12-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	27-06-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	01-12-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-01-2026
Rapport ferdigstilt	28-09-2026
Total tid hos DMP ⁵	301 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	122 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ⁶	179 dager
Herunder ⁷ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁶ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁷ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Karl Marius Brobak	Helse Nord
Marius Altern Øvrehus	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Christine Sommer-Jacobsen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Oda M.S. Joramo	Saksutreder	Seniorrådgiver
Reidun Husteli	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ACE-hemmer	Angiotensinkonverterende enzym-hemmer
ARB	Angiotensin II-reseptorantagonist
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CKD stage 1-5	Chronic kidney disease stage 1-5 /Nyresviktstadium 1-5
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions, 3 Levels
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels
GMR	Geometric mean ratio / geometrisk gjennomsnittsratio
IgAN	IgA nefropati
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MHR	Mortalitets hazardrate
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK)
Pre-RRT	Pre renal replacement therapy / Før nyreerstattende behandling
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RaDaR	National Registry of Rare Kidney Diseases (UK)
RAS	Renin-angiotensin-system
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2 / natrium-glukose-kotransportør 2
UACR	Urin albumin-kreatinin-ratio
UPCR	Urin protein-kreatinin-ratio

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at sparsentan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Vifor.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Sparsentan (Filspari)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av voksne med primær IgAN med urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-kreatinin-ratio $\geq 0,75$ g/g)
Andre godkjente indikasjoner for sparsentan	Foreløpig ingen andre indikasjoner under vurdering i EMA og ingen andre oppføringer i Nye metoder.
Virkningsmekanisme	Sparsentan blokkerer reseptorene for to hormoner, endotelin og angiotensin, som er involvert i prosesser som bidrar til nyreskade ved IgAN. Ved å blokkere disse reseptorene reduserer sparsentan nivået av protein i urinen, og bidrar til å bremse sykdomsutviklingen.
Dosering ved relevant indikasjon	Tabletter som doseres med en startdose på 200 mg én gang daglig i 14 dager og deretter økes til 400 mg én gang daglig, avhengig av tolerabilitet. Behandlingen er langvarig.

IgAN- Immunglobulin A nefropati

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 19.04.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2023_027: 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.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av dagens markedsførte indikasjon	3.3
Intervensjon	Sparsentan	3.4
Komparator	ACE-hemmer/ARB	3.5
Utfallsmål	Totaloverlevelse, tid til endestadium nyresvikt, uønskede hendelser, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6, 3.6.1.5, 3.6.3, 3.7

ACE-hemmer = Angiotensinconverterende enzym-hemmer, ARB = Angiotensin II-reseptorantagonist

Relativ effekt og sikkerhet av sparsentan sammenlignet ARB ble undersøkt i pivotalstudien PROTECT (NCT03762850); en randomisert, kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie. CSL Vifor har sendt inn dokumentasjon fra denne studien. Komparator i studien er relevant for norsk klinisk praksis.

Forskjell i urin protein-kreatinin-ratio (UPCR) fra PROTECT er modellert i den innsendte helseøkonomiske analysen. Dette er et surrogatendepunkt for tid til endestadium nyresvikt, som ikke ble studert i PROTECT. Data fra PROTECT modelleres derfor i kombinasjon med eksterne data for tid til endestadium nyresvikt.

1.2 Immunglobulin A nefropati

Immunglobulin A (IgA) nefropati (IgAN) er en autoimmun kronisk nyresykdom som kjennetegnes av betennelse og komplementaktivering i glomeruli, som gir dannelse av unormale immunkomplekser som avleires i glomeruli og gir nyreskade (2). Sykdommen kan ramme personer i alle aldre, men klinisk debut er mest vanlig i alderen 20-30 år. Diagnosen stilles ved nyrebiopsi. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget forteller at mange pasienter diagnostiseres i ung, yrkesaktiv alder. Ofte oppdages proteinuri tilfeldig gjennom urinprøver hos fastlegen som fører til videre utredning og diagnostisering. Symptomene er ofte fraværende på dette tidspunktet, men blod i urinen kan føre til at pasienter oppsøker lege. Selve sykdommen gir sjelden smerter.

Basert på tall fra Norsk nyreregister ble biopsibekreftet IgAN påvist hos 124 pasienter i 2024 (3), og hos 119 pasienter i 2023 (4). De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget anslår at totalt 2000-3000 pasienter har IgAN i Norge.

Man vet ikke sikkert hvorfor noen personer utvikler IgAN, men genetisk disposisjon, infeksjoner med enkelte bakterier eller virus, cøliaki og inflammatorisk tarmsykdom er assosiert med økt risiko (2). Ifølge en fire-trinnshypotese (2) skyldes utvikling av IgAN; 1) en økning av galaktosemanglende IgA1 i blodet, som man tror stammer fra slimhinner (f.eks. i tarmen eller luftveiene), 2) dannelse av autoantistoffer som gjenkjenner galaktosemanglende IgA1, 3) galaktosemanglende IgA1 fester seg til autoantistoffer og danner immunkomplekser, 4) immunkompleksene avleires i mesangiet i nyrene og gir aktivering og vekst av mesangialceller, frigjøring av cytokiner, aktivering av komplement, skade på podocytter og videre nyreskade og fibrose (2).

Kronisk nyresykdom deles inn i nyresviktstadium 1-5 basert på estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) og tilstedeværelse av nyreskade

- Nyresviktstadium 1: eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² + nyreskade
- Nyresviktstadium 2: eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² + nyreskade
- Nyresviktstadium 3: eGFR 30-59,99 ml/min/1,73 m² ± nyreskade
- Nyresviktstadium 4: eGFR 15-29,99 ml/min/1,73 m² ± nyreskade
- Nyresviktstadium 5/endestadium nyresvikt: eGFR <15 ml/min/1,73 m² ± nyreskade

Prognose

Sykdomsprogresjon ved IgAN varierer fra milde forløp, som kan håndteres med støttebehandling alene, til alvorlige forløp med utvikling av endestadium nyresvikt, behov for dialyse og/eller nyretransplantasjon. De medisinske fagekspertene bekrefter at prognosen varierer betydelig blant IgAN pasienter. De forteller at det er store variasjoner i sykdomsforløpet, fra tenåringer med endestadium nyresvikt, til eldre pasienter med mildere sykdomsforløp med periodevis synlig blod i urinen. Sammenlignet med de vanligste sykdommene som forårsaker kronisk nyresykdom, har pasienter med IgAN lavere relativ risiko for sykehusinnleggelser, kardiovaskulære hendelser og død, men høyere risiko for progresjon av nyresykdommen med behov for dialyse og transplantasjon (5). De medisinske fagekspertene bekrefter at pasienter med IgAN skiller seg fra andre grupper med kronisk

nyresvikt (for eksempel som følge av diabetes eller hypertensjon) ved at IgAN pasientene er relativt unge pasienter med færre tilleggdiagnoser og bedre generell helse.

De medisinske fagekspertene forklarer at vedvarende proteinuri $>0,5$ g/dag er en etablert risikofaktor for progresjon og risikoen er særlig høy ved proteinuri >1 g/dag og redusert eGFR. Faktorer som blodtrykk, histologi og respons på behandling påvirker også prognosen.

En retrospektiv kohortestudie, publisert av Rivedal og medarbeidere i 2025 (6), studerte 400 norske pasienter diagnostisert med IgAN i Helse Vest mellom 1988 og 2015. Studien viste at 34 % av pasientene døde eller nådde endestadium nyresvikt i løpet av 16 års median oppfølgingstid. Blant pasientene som døde eller nådde endestadium nyresvikt var median tid fra diagnose til død/endestadium nyresvikt 8 år (6). Studien viste også at norske IgAN-pasienter hadde lavere alder, høyere eGFR og mindre proteinuri ved diagnosetidspunkt, samt bedre 10-års overlevelse sammenlignet med tall fra det britiske National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) (vist i supplementær tabell 2 i Rivedal et al. 2025 (6)). De medisinske fagekspertene mener at funnene fra Rivedal og medarbeidere (6) er representative for norsk klinisk praksis og påpeker at ifølge artikkelen (6) vil rundt halvparten av pasientene ha behov for nyreerstattende behandling i løpet av 25–30 år. De medisinske fagekspertene antar at de fleste pasientene vil få behov for nyreerstattende behandling i løpet av livet dersom man følger dem lenge nok.

Tilsvarende viste en kohortestudie publisert av Knoop og medarbeidere i 2013 (7) av 633 IgAN-pasienter med registerkobling til Norsk nyrebiopsiregister, Dødsårsaksregisteret og Norsk nyreregister at 36 % av pasientene døde eller fikk endestadium nyresvikt i løpet av 12 års gjennomsnittlig oppfølgingstid (7). Den alders- og kjønnsjusterte standardiserte dødelighetsraten var ikke signifikant forhøyet i perioden før oppstart av nyreerstattende behandling (1,3; 95 % konfidensintervall [KI] 1,0–1,7), men var forhøyet etter at nyreerstattende behandling ble startet (4,9; 95 % KI 3,5–7,0) (7). DMP påpeker at den økte dødeligheten ved nyreerstattende behandling ikke skyldes behandlingen i seg selv, men den alvorlige graden av nyresvikt som dialyse ikke kan kompensere fullverdig for.

Retransplantasjon

Ettersom nyretransplantasjon ikke kurerer den kausale årsaken til sykdommen, vil pasienter med et alvorlig forløp kunne trenge ny transplantasjon når transplantert nyre blir tilstrekkelig skadet på nytt. En studie av 504 transplanterte pasienter med IgAN viste at 19 % av pasientene fikk tilbakefall av IgAN i ny nyre etter 10 år og 23 % etter 15 år (8). Blant pasienter med tilbakefall var median tid til tilbakefall av IgAN i ny nyre 3,4 år (8).

1.3 Behandling av IgA nefropati i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av IgAN. Medisinske fage eksperter forteller at norsk klinisk praksis i hovedsak følger internasjonale retningslinjer, som KDIGO, samt amerikanske og britiske retningslinjer. De påpeker imidlertid at det er rask utvikling i feltet slik at retningslinjene kontinuerlig har behov for oppdateringer.

De internasjonale KDIGO retningslinjene for IgAN (1) ble sist oppdatert høsten 2025. Det overordnede behandlingsmålet er å bevare nyrefunksjonen så lenge som mulig, sikre overlevelse og forebygge og behandle komplikasjoner som hypertensjon, eventuelt hyperlipidemi, og å redusere proteinuri.

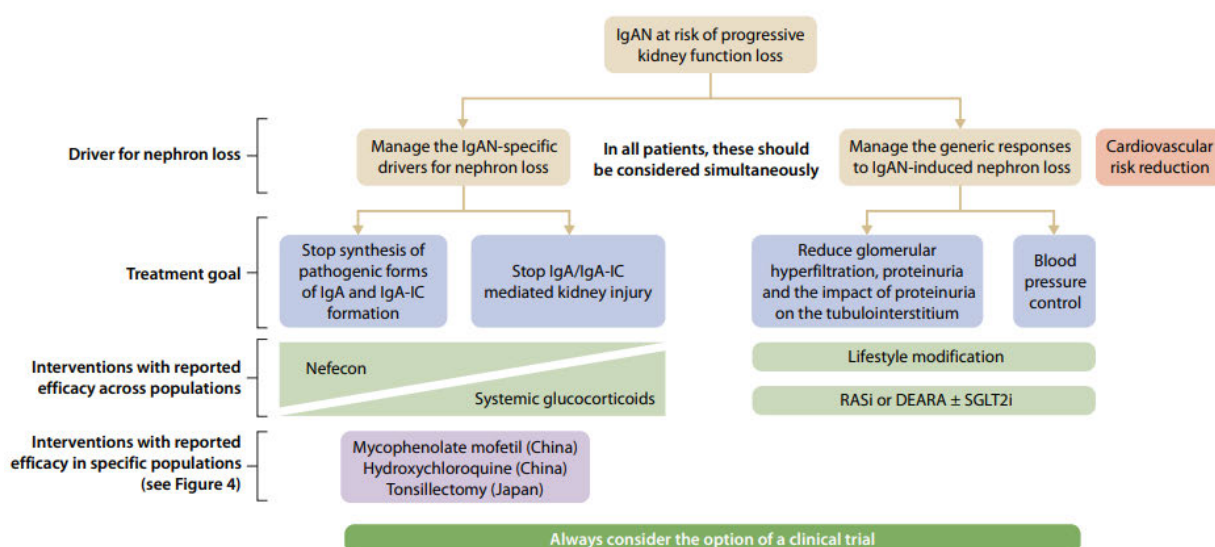
I følge KDIGO retningslinjene for IgAN, bør alle pasienter med risiko for progressivt tap av nyrefunksjon (definert som proteinuri $\geq 0,5$ g/dag) behandles. Det anbefales en kombinasjon av behandlinger til forebygging/reduksjon av nefronødeleggelse og symptomatisk behandling av nefrontap. Behandlingsmålet er å redusere det årlige tapet av nyrefunksjon til $\text{eGFR} < 1$ ml/min for de

fleste voksne (1). Det er i studier etablert at å redusere proteinuri trolig reduserer progresjonen av nyresvikt (1).

Forebygging/reduksjon av nefronødeleggelse: KDIGO retningslinjene anbefaler bruk av budesonid (formulering med modifisert frisetting som virker lokalt i tarmen, handelsnavn Nefecon eller Kinpeygo) eller systemiske glukokortikoider. Mykofenolatmofetil, hydroksyklorokin og fjerning av mandler har vist effekt i kinesiske og japanske populasjoner, og anbefales kun i disse populasjonene (1).

Symptomatisk behandling av nefrontap: KDIGO retningslinjene (1) anbefaler livsstilsendringer og legemidler som

- Angiotensin II-reseptorantagonist (ARB), eksempelvis irbesartan eller kandesartan; eller angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE-hemmer)
- eller dobbel endotelin- og angiotensin-reseptorantagonist (DEARA), eksempelvis sparsentan,
- med eller uten natrium-glukose transport 2 (SGLT2)-hemmer.



Figur 1. Oversikt over anbefalt behandling ved IgAN. Kilde: KDIGO retningslinje for IgAN 2025 (1), [Creative Commons CC-BY-NC-ND](#).

De medisinske fagekspertene forteller at standardbehandling ved IgAN i Norge inkluderer støttebehandling med ACE-hemmere eller ARB (RAS-hemmere), eventuelt i kombinasjon med SGLT2-hemmere. I tillegg er det viktig med livsstilsendringer slik som røykekutt, vektreduksjon ved overvekt, og kolesterolsenkende medisiner ved høy kardiovaskulær risiko.

De medisinske fagekspertene forteller videre at enkelte pasienter med mild sykdom eller synlig blod i urinen ikke mottar behandling, men de fleste pasientene som biopseseres har indikasjon for behandling. ACE-hemmer og ARB tolereres ikke av alle pasienter, spesielt ved lavt blodtrykk eller hyperkalemi. SGLT2-hemmere tolereres generelt godt, men brukes med forsiktighet dersom pasienten for eksempel har residiverende urinveisinfeksjoner. Antihypertensiva og lipidsenkende medikamenter brukes i mindre grad hos pasienter under 50 år. Blodtrykket forverres ofte med redusert nyrefunksjon. Øvrig antihypertensiva bestemmes etter grad av forhøyet blodtrykk og statin ut fra kardiovaskulær risiko.

De medisinske fagekspertene forklarer at immunsuppressiva og systemiske kortikosteroider tidligere har vært brukt til et lite utvalg av pasientene i norsk klinisk praksis, men at det er en økende tendens til å begrense bruken av systemiske steroider.

Budesonid kapsler med modifisert frisetting ble metodevurdert i 2025 (ID2021_144), men er foreløpig [ikke innført i Nye Metoder](#).

1.4 Forventet plassering av sparsentan i behandlingsalgoritmen

Sparsentan er en kombinert reseptorantagonist for hormonene endotelin og angiotensin II. Ved oppstart på sparsentan skal derfor behandling med andre RAS-hemmere (ARB/ACE-hemmer) seponeres. Preparatomtalen for sparsentan angir at behandling er indisert ved primær IgAN med urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-kreatinin-ratio $\geq 0,75$ g/g) (9).

De medisinske fagekspertene forteller at ulike ACE-hemmere og ARB anses å ha likeverdig effekt og brukes om hverandre i klinisk praksis, og bekrefter at ARB (irbesartan/kandesartan) er relevant komparator for sparsentan.

Preparatomtalen spesifiserer ikke i hvilken behandlingslinje sparsentan skal brukes. Det foreligger imidlertid ikke dokumentasjon for relativ effekt fra randomiserte, kontrollerte studier av sparsentan i førstelinje hos behandlingsnaive IgAN-pasienter.

Ifølge de medisinske fagekspertene er det ingen konsensus i Norge eller internasjonalt om plasseringen av sparsentan i behandlingsalgoritmen. Fagekspertene mener at det vil være ønskelig å plassere sparsentan som en nyrebeskyttende behandling så tidlig som mulig i behandlingsalgoritmen, spesielt for pasienter som antas å ha risiko for raskt progredierende sykdom.

Sparsentan vil også være et ønsket alternativ når ACE-hemmere eller ARB ikke gir tilstrekkelig effekt. De medisinske fagekspertene forteller at det utfra medisinske forhold vil være ønskelig å behandle med sparsentan dersom pasientene har gjenværende proteinuri til tross for behandling med RAS-blokade + SGLT2-hemmer. KDIGO retningslinjene definerer «patients with IgAN at risk of progressive loss of kidney function» som pasienter med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag, uavhengig av om de står på medisin eller ikke (1). EMA har godkjent sparsentan for IgAN-pasienter med proteinuri ≥ 1 g/dag (UPCR $\geq 0,75$ g/g), i tråd med pasientpopulasjonen som er studert i PROTECT og som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen. De medisinske fagekspertene forteller at de vil rette seg etter hva studiene har dokumentert effekt- og sikkerhet for.

Ifølge de medisinske fagekspertene vil sparsentan være en langvarig behandling, på samme måte som annen støttebehandling hos predialytiske pasienter. Preparatomtalen til sparsentan påpeker at sparsentan ikke er anbefalt ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m² og at bruk i denne gruppen ikke er studert. De medisinske fagekspertene vurderer at det likevel er relevant å fortsette med sparsentan frem til pasientene må ha dialyse, ettersom sparsentan ansees som en nyresparende behandling.

De medisinske fagekspertene forteller at det vil være aktuelt å sette start- og stoppkriterier for bruk av sparsentan. Startkriterier inkluderer biopsiverifisert IgAN, proteinuri $\geq 1,0$ g/døgn, og eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Stoppkriterier vil kunne være uakseptable bivirkninger eller progresjon til nyresviktstadium 5/endestadium nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). De medisinske fagekspertene forteller at ettersom sykdomsforløpet ved IgAN er variabelt, kan kort oppfølgingstid gjøre det vanskelig å skille behandlingseffekt fra naturlig progresjon, og både albumin- og protein-kreatinin-ratio er beheftet med betydelig biologisk og analytisk variasjon. De medisinske fagekspertene mener derfor at rutinemessig seponering basert på manglende kortsiktig proteinurireduksjon alene vil være mindre egnet.

Videre vil manglende effekt av ACE-hemmer/ARB, SGLT2-hemmer, eller sparsentan ofte indikere en gruppe pasienter der immunsupprimerende behandling vil være aktuelt i en periode, med videre overgang til eller i kombinasjon med ACE-hemmer/ARB og SGLT2-hemmer, eller sparsentan og SGLT2-hemmer.

DMP vurderer derfor at det i norsk klinisk praksis er aktuelt å behandle pasienter som oppfyller følgende startkriterier:

- biopsiverifisert IgAN
- vedvarende proteinuri ≥ 1 g/dag til tross for behandling med høyeste tolererbare dose RAS-hemmer, i tillegg til SGLT2
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ved oppstart

Stoppkriterier:

- uakseptable bivirkninger
- progresjon til nyresviktstadium 5/endestadium nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at ACE-hemmer/ARB, med eller uten SGLT2-hemmer, er relevant komparator i norsk klinisk praksis.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

CSL Vifor har gjennomført et systematiske litteratursøk i relevante databaser den 29.11.2021, med oppdaterte søk den 12.12.2023, 22.05.2024 og 11.09.2025. I tillegg har CSL Vifor levert et lokalt, målrettet søk for tilpasning til norsk klinisk praksis. DMP har vurdert litteratursøkene (Vedlegg 1). CSL Vifor har ikke fremlagt systematiske litteratursøk for viktige inputdata fra eksterne kilder til den helseøkonomiske modellen, til tross for at DMP har etterspurt slik dokumentasjon. PICO for søkene er tilsynelatende tilfredsstillende, men har allikevel ikke identifisert relevante studier for utfallene tid til endestadium nyresvikt, mortalitet og livskvalitet, som inngår i den innsendte helseøkonomiske modellen. Hvordan DMP har håndtert usikkerheten ved bruk av eksterne datakilder er beskrevet i de ulike delkapitlene som omhandler tid til endestadium nyresvikt (kapittel 3.6.1.3), mortalitet (kapittel 3.6.1.4), og livskvalitet (kapittel 3.6.3).

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

DMP vurderer at de eksterne datakildene for tid til endestadium nyresvikt, mortalitet og livskvalitets nyttevekter ikke er søkt, presentert eller utvalgt på en systematisk, objektiv måte. DMP vurderer at det systematiske litteratursøket for IgAN-populasjonen burde vært gjentatt for generell nyresykdom og endestadium nyresvikt for å informere ekstern input av nyttevekter til den helseøkonomiske modellen. Hvordan DMP har håndtert usikkerheten ved bruk av eksterne datakilder er beskrevet i delkapitlene 3.6.1.3, 3.6.1.4, og 3.6.3.

Se Vedlegg 1 for DMPs vurdering av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

PROTECT	
Studie ID	NCT03762850
Design	Multisenter, dobbeltblindet, parallellgruppe, aktiv kontrollert, randomisert fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med biopsibekreftet IgAN Inklusjonskriterier ved screening: - Proteinuri ≥ 1 g/dag - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² - Stabil dose med ACE-hemmer eller ARB de siste 12 ukene (pasientens maksimum tolererte dose og minimum halvparten av godkjent maksimumsdose). Disse ble seponert ved studiestart og byttet ut med sparsentan (intervensjon) eller irbesartan (komparator). - SBP ≤ 150 mm Hg og DBP ≤ 100 mm Hg Eksklusjonskriterier ved screening: - Sekundær IgAN, eller Henoch-Schonlein purpura - Glomerulære halvmåner til stede i > 25 % av glomeruli i nyrebiopsi - Kronisk nyresvikt som ikke er assosiert med IgAN - Tidligere organtransplantasjon (utenom hornhinnetransplantasjon) - Bruk av ikke-tillatte samtidige medisiner, og/eller systemiske immunsuppressive medisiner, og/eller kortikosteroider i mer enn 2 uker i løpet av de siste 3 månedene - Hjertesvikt, NYHA klasse II-IV - Andre klinisk signifikante forstyrrelser (cerebrovaskulære, koronar arteriesykdom, gulsott, hepatitt, hepatobiliær sykdom, malignitet) - Unormale blodprøvefunn (inkludert leverprøver, hematokrit, hemoglobin, kalium)
Intervensjon	Sparsentan 200 mg daglig de første to ukene, deretter 400 mg daglig frem til uke 110 n=202
Komparator	Irbesartan 150 mg daglig de første to ukene, deretter 300 mg daglig frem til uke 110. Irbesartan er en ARB. n=202
Primært endepunkt	Endring i UPCR fra baseline til uke 36
Viktige sekundære endepunkter (10)	- endringsrate i eGFR uke 6-58 (1-års kronisk kurve) - endringsrate i eGFR uke 6-110 (2-års kronisk kurve) - endringsrate i eGFR fra baseline til uke 110 (2-års total kurve)
Andre sekundære endepunkter (10)	- gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 110 (interimanalyse til uke 94) i eGFR og andre proteinurivariabler (inkludert UPCR) - Andel pasienter som nådde komposittendepunkt bestående av 40 % reduksjon i eGFR, endestadium nyresvikt (eGFR < 15 eller nyreerstattende terapi), eller død.
Observasjonstid	114 uker
Datakutt	1. august 2021 (ved 36 uker), og 7. september 2023 (slutten av randomisert periode, ved 110 uker).

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie.
---	--------------------

eGFR = estimert glomerulær filtrasjonsrate, DBP = diastolisk blodtrykk, SBP = systolisk blodtrykk, UPCR – Urin protein/kreatinin-ratio

CSL Vifor har i tillegg levert resultater fra et konferanseabstrakt basert på SPARTACUS-studien ([NCT05856760](#)) som er en åpen, enarmet studie som studerte effekt og sikkerhet av sparsentan kombinert med SGLT2-hemmer hos pasienter med risiko for sykdomsprogresjon til tross for behandling med RAS-blokade og SGLT2-hemmer. SPARTACUS informerer ikke den helseøkonomiske modellen. Det enarmede studiedesignet gjør at studien ikke kan informere relativ effekt av sparsentan ved samtidig bruk av SGLT2-hemmer sammenlignet med RAS- og SGLT2 hemmer i kombinasjon. Ettersom SGLT2-hemmere i stor grad benyttes til behandling av IgAN i norsk klinisk praksis, omtaler DMPs rapport sikkerhet ved kombinert bruk av sparsentan og SGLT2-hemmer fra SPARTACUS-studien i kapittel 3.6.2.

Relevante pågående studier

Det pågår flere enarmede studier av sparsentan hos barn, behandlingsnaive IgAN-pasienter, transplanterte IgAN-pasienter, samt andre sykdomsgrupper. Se vedlegg 3.

DMPs vurdering

PROTECT-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av sparsentan, og er en randomisert, kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie, vurdert av EMA. Komparator i studien er irbesartan, en ARB. Studien er relevant for norsk klinisk praksis.

Primær- og sekundærendepunktene (proteinuri, eGFR) er relevante for sykdommen og benyttes i oppfølging av sykdommen i norsk klinisk praksis, men er surrogatendepunkter. PROTECT-studiens varighet var 114 uker, og mangler derfor data for tid til endestadium nyresvikt og mortalitet, samt helserelaterte nyttevekter for pasienter med endestadium nyresvikt, på dialyse og etter transplantasjon. Ettersom behandlingsnytte modelleres i et livstidsperspektiv, er det nødvendig å benytte eksterne data for flere parametere i den helseøkonomiske modellen. Dette beskrives i kapitlene 3.6.1.3, 3.6.1.4 og 3.6.3.

DMP vurderer at data fra PROTECT kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

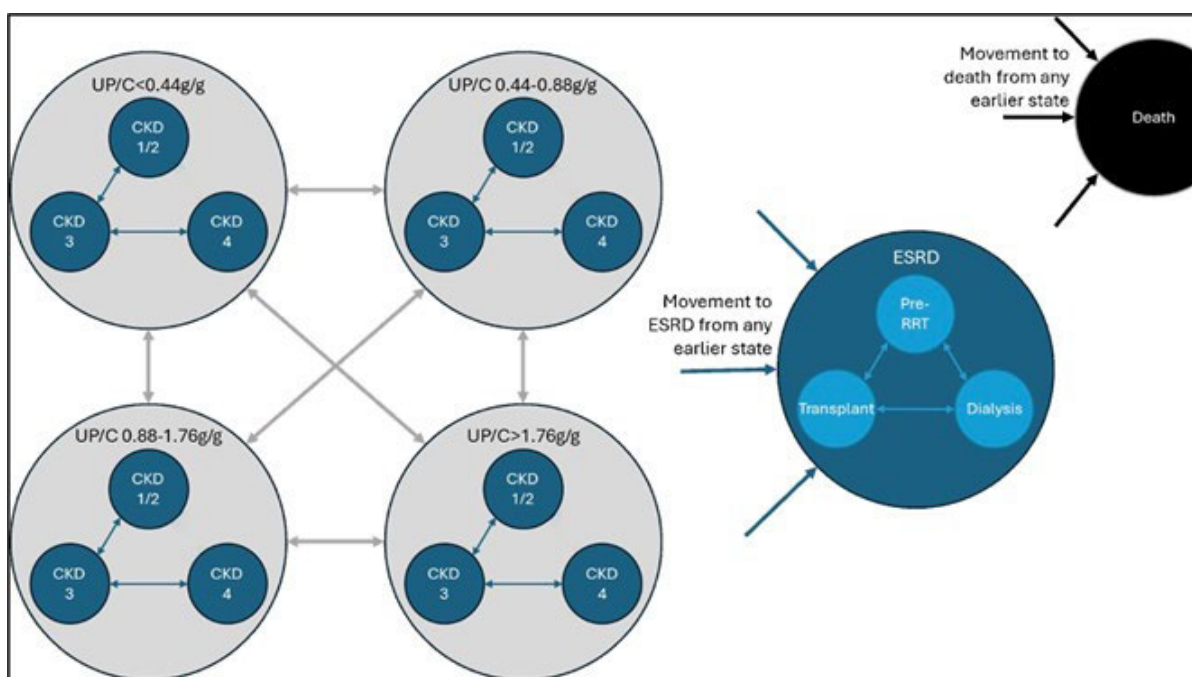
3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av sparsentan har CSL Vifor levert en kostnad-per-QALY analyse hvor sparsentan sammenlignes med ARB for behandling av pasienter med IgAN. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av IgAN.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-kohortmodell. Modellen, som illustreres i Figur 2, benytter totalt 15 helsetilstander (ekskludert død). Fire UPCR (UP/C)⁸-stadier (<0,44 g/g, 0,44–0,88 g/g, 0,88–1,76 g/g og ≥1,76 g/g), som hver består av tre nyresviktstadier (CKD⁹1/2, CKD3 og CKD4), gir totalt 12 helsetilstander. I tillegg har modellen tre helsetilstander ved endestadium nyresvikt: nyresviktstadium 5 uten behov for nyreerstattende terapi (ESRD, Pre-RRT), dialyse (ESRD, Dialysis) og transplantasjon (ESRD, Transplant). Helsetilstandene reflekterer ulike stadier av sykdomsforløpet ved IgAN. Alvorlighetsgraden øker med økende UPCR- og nyresviktstadium, helt til nyrenes funksjon opphører fullstendig ved endestadium nyresvikt. Ved endestadium nyresvikt må som regel pasienten behandles med dialyse eller nyretransplantasjon.



Figur 2. Helseøkonomisk modell. Kilde: innsendt dokumentasjon CSL Vifor, Baxter et al. 2026 (11), lisensiert ved <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

⁸ UPCR og UP/C = Urinprotein kreatinin ratio

⁹ CKD = Kronisk nyresykdom, inndeles i nyresviktstadier 1-5

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	12 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	63 år, tilsvarende et livstidsperspektiv

Modellen beregner livskvalitet, dødelighet og kostnader for hvert helsestadium presentert i Figur 2, basert på pasientenes nyresviktstadium og UPCR-nivå.

Bevegelser mellom helsestadiene i modellen defineres av overgangssannsynligheter. Overgangssannsynlighetene som er benyttet i CSL Vifor sin grunnanalyse er beregnet ut ifra bevegelser mellom nyresviktstadier informert av eksterne data fra RaDaR kombinert med endring i UPCR-nivåer per behandlingsarm fra PROTECT-studien. Ved ulike nivåer av UPCR er overgangssannsynlighetene mellom nyresviktstadier forskjellig. Effekt på UPCR etter studieperioden er antatt å være lik som ved uke 12 -106 i studien (se kapittel 3.6.1.1). Overgangssannsynlighetene er forskjellige mellom sparsentan - og komparatorarmen og er den primære driveren for effektforskjeller i modellen. Ved endestadium nyresvikt er overgangene informert av UK Renal Registry (UKRR)-data (se kapittel 3.6.1.3).

I den helseøkonomiske modellen er det mulig å velge ulike datakilder til overgangssannsynlighetene, se Tabell 5 under.

Tabell 5. Tilgjengelige datakilder for overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske modellen. Kilde: CSL Vifor.

Datakilder for overgangssannsynligheter	Overgangssannsynligheter nyresviktstadier (eGFR kategorier)	Overgangssannsynligheter UPCR
RaDaR (CSL Vifor grunnanalyse)	RaDaR	PROTECT
PROTECT (uke 0-108)	PROTECT-data fra studieperioden supplert med RaDaR for uke 0-12 og etter studieperioden	PROTECT
PROTECT (alle sykluser) *	Kun basert på PROTECT (bekreftet av CSL Vifor)	PROTECT

* PROTECT brukes til å informere overgangssannsynlighetene for alle sykluser i modellen

DMPs vurdering

De rekrutterte medisinske fageksperter forteller at det er relevant å definere helsetilstandene ved IgAN ut fra både proteinurinivå og eGFR-stadier, slik modellen gjør. Ekspertene understreker at proteinuri er en sentral prognostisk faktor og en viktig driver for sykdomsprogresjon ved IgAN.

DMP vurderer derfor at modellens oppbygning er hensiktsmessig for å estimere kostnadseffektiviteten av sparsentan hos pasienter med IgAN, men at det er knyttet usikkerhet til at endring i UPCR er modellens primære effektdriver. Ifølge EMA er endring i UPCR alene ikke tilstrekkelig som et surrogatendepunkt for progresjon av nyresykdom ved IgAN, men bør kombineres med en klinisk betydningsfull endring i GFR (10).

Etter forespørsel fra DMP har CSL Vifor gjort følgende tilpasninger i modellen fra den opprinnelige innsendelsen, ved å legge inn mulighet til å velge:

- PROTECT som kilde for overgangssannsynligheter mellom nyresviktstadier.
- Norsk kilde for mortalitetsdata.
- Nyttvekter fra PROTECT.

Modellen er i tråd med DMPs retningslinjer og er, etter disse tilpasningene, tilstrekkelig transparent og fleksibel til at DMP vurderer den som egnet for bruk i denne metodevurderingen. Se kapittel 4.1.2 for oversikt over alle endringer som er gjort i modellen.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av sparsentan, for pasienter med IgAN.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. Tidshorisonten er rimelig.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

PROTECT inkluderte voksne pasienter med primær IgAN med proteinuri $\geq 1,0$ g/dag. Baseline pasientkarakteristika til studiepasientene er vist i tabellen under.

Tabell 6. Pasientkarakteristika ved studiestart – PROTECT (Fullt analysesett). Kilde: CSL Vifor og EPAR (10).

Characteristic		Sparsentan (N=202)	Irbesartan (N=202)
Age (years), mean (SD)	At informed consent	46.6 (12.8)	45.4 (12.1)
	At IgAN diagnosis [†]	40.2 (13.4)	39.0 (12.4)
Years since renal biopsy, mean (SD) (Kilde: EPAR (10))		6.4 (7.10)	6.4 (6.48)
Gender, n (%)	Male	139 (68.8)	143 (70.8)
	Female	63 (31.2)	59 (29.2)
Race [§] , n (%)	Asian	67 (33.2)	48 (23.8)
	Black or African American	1 (0.5)	3 (1.5)
	Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.5)
	White	130 (64.4)	142 (70.3)
	Other	4 (2.0)	9 (4.5)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	17 (8.4)	16 (7.9)
	Not Hispanic or Latino	185 (91.6)	183 (90.6)
	Not reported	0 (0.0)	3 (1.5)
History of hypertension, n (%)		146 (72.3)	144 (71.3)
Blood pressure (mmHg), mean (SD)	Systolic	128.0 (14.4)	129.9 (12.4)
	Diastolic	81.6 (10.6)	83.2 (10.6)
UPCR (g/g), median (IQR)		1.3 (0.8, 1.8)	1.2 (0.9, 1.7)
Proteinuria (g/day), median (IQR)		1.8 (1.2, 2.9)	1.8 (1.3, 2.6)
Haematuria, n (%)		111 (55.0)	114 (56.4)
eGFR [¶] (ml/min/1.73 m ²), mean (SD)		56.8 (24.3)	57.1 (23.6)
eGFR [¶] category, n (%)	≥ 90 ml/min/1.73 m ²	26 (12.9)	25 (12.4)
	≥ 60 to <90 ml/min/1.73 m ²	49 (24.3)	48 (23.8)

Characteristic		Sparsentan (N=202)	Irbesartan (N=202)
	≥45 to <60 ml/min/1.73 m ²	45 (22.3)	49 (24.3)
	≥30 to <45 ml/min/1.73 m ²	67 (33.2)	75 (37.1)
	<30 ml/min/1.73 m ² ††	15 (7.4)	5 (2.5)
Serum albumin (g/L), mean (SD)		41.2 (3.9)	41.7 (3.8)
ACEi or ARB at MLD at screening‡‡, n (%)		130 (64.4)	125 (61.9)
Baseline concomitant medication use§§, n (%)	Antihypertensive medications¶¶	90 (44.6)	88 (43.6)
	Lipid-lowering medication	114 (56.4)	116 (57.4)

† Derived based on the year of diagnosis and year of birth; ‡ Derived based on the year of the initial kidney biopsy and year of signed informed consent; § Patients may have selected more than one race; ¶ Determined using the CKD-EPI equation; †† Although eligibility criteria required eGFR ≥30 ml/min/1.73 m² at screening, patients progressed from CKD stage 3 to stage 4 between randomisation and first dose of study drug; ‡‡ RAS inhibitors were prohibited during the study; §§ Started before randomisation (Day 1) and continued after the initial dose of study medication; ¶¶ Excluding ACEis, ARBs, aldosterone blockers, and aliskiren.

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPAR, European Public Assessment report; FAS, full analysis set; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; IQR, interquartile range; MLD, maximum labelled dose; RAS, renin-angiotensin-system; SD, standard deviation; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio.

Av de 404 pasientene i PROTECT som fikk studiemedisin (202 pasienter randomisert til sparsentan og 202 pasienter randomisert til irbesartan), fullførte 199 pasienter hele studieperioden i sparsentangruppen og 191 pasienter i irbesartan-gruppen. Behandling ble avsluttet av 28 pasienter i sparsentan-gruppen, og 48 pasienter i irbesartan-gruppen (10). Antallet pasienter som fullførte dobbeltblindet behandling var dermed 174 (86 %) i sparsentan-gruppen og 154 (76 %) i irbesartan-gruppen.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

CSL Vifor har levert en helseøkonomisk modell der pasientkarakteristika er tilpasset pasienter i norsk klinisk praksis. I PROTECT var pasientene 46 år ved studiestart, og 39-40 år ved diagnosetidspunkt. CSL Vifor har lagt til grunn at den norske populasjonen er 2-3 år yngre ved diagnosetidspunkt enn deltakerne i den kliniske studien, og har satt startalder til 37 år i modellen. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i CSL Vifor sin grunnanalyse i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor

Pasientkarakteristika	Forventet i norsk klinisk praksis (kilde)	Klinisk dokumentasjon (kilde)	Helseøkonomisk modell (kilde)
Alder (år)	37 (CSL Vifors kliniske eksperter)	46 (PROTECT)	37 (CSL Vifors kliniske eksperter)
Kroppsvekt (kg)	78 (CSL Vifors kliniske eksperter)	84 (PROTECT)	78 (CSL Vifors kliniske eksperter)
Andel menn (%)	73 (CSL Vifors kliniske eksperter)	69.8 (PROTECT)	73 (CSL Vifors kliniske eksperter)

For pasientene som når endestadium nyresvikt og får dialysebehandling, legger CSL Vifor til grunn at 20 % av pasientene vil få peritonealdialyse og 80 % hemodialyse (hvorav 5 % vil få hemodialyse hjemme).

Fordelingen av pasienter i ulike nyresviktstadier ved modellstart er vist i tabellen under (Tabell 8).

Tabell 8. Oversikt over fordeling av pasienter i ulike nyresviktstadier ved oppstart på sparsentan i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.

Health states	PROTECT - All patients
CKD1&2 (g/g 0-<0.44)	1,24 %
CKD3 (g/g 0-<0.44)	1,24 %
CKD4 (g/g 0-<0.44)	0,25 %
CKD1&2 (g/g 0.44-<0.88)	8,91 %
CKD3 (g/g 0.44-<0.88)	14,85 %
CKD4 (g/g 0.44-<0.88)	1,73 %
CKD1&2 (g/g 0.88-<1.76)	18,07 %
CKD3 (g/g 0.88-<1.76)	25,00 %
CKD4 (g/g 0.88-<1.76)	2,72 %
CKD1&2 (g/g >=1.76)	7,43 %
CKD3 (g/g >=1.76)	16,58 %
CKD4 (g/g >=1.76)	1,98 %

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter anslår overfor DMP at median alder ved biopsibekreftet diagnose for pasienter med IgAN i Norge er 36–39 år. Norske data er i tråd med internasjonale studier, slik som Pitcher et al. 2023 (12).

De medisinske fagekspertene forteller at alder ved diagnose og kjønnsfordeling blant norske pasienter er sammenlignbar med PROTECT-studien, men at studiepasientene har noe dårligere nyrefunksjon og muligens er noe sykere sammenlignet med den norske populasjonen som er beskrevet av Rivedal og kollegaer (6). De fleste forskjellene kan forklares av at karakteristika for pasientene i PROTECT ble samlet inn ved studiestart da sykdomsvarigheten var median 4 år, mens karakteristika for pasientene i den norske studien av Rivedal og medarbeidere (6) er fra diagnosetidspunkt. Legemiddelbehandling i Norge samsvarer med PROTECT-studien, hvor de fleste bruker ACE-hemmer eller ARB.

De medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i PROTECT-studien totalt sett er sammenlignbare med norsk klinisk praksis. Alder som er oppgitt i «Forventet i norsk klinisk praksis» (Tabell 7) samsvarer imidlertid best med den nydiagnostiserte pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis, og ikke nødvendigvis med de pasientene som er aktuelle for sparsentan i norsk klinisk praksis.

Ifølge Norsk nyreregister sin rapport for 2024 ble 63 % (289 av totalt 458) av pasientene som startet dialyse, behandlet med hemodialyse, mens 37 % (169 av totalt 458) ble behandlet med peritonealdialyse (3).

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, og data fra de norske studiene, Knoop et al. 2013 (5) og i Rivedal et al. 2025 (4), vurderer DMP at pasientpopulasjonen i PROTECT sannsynligvis er representativ for IgAN-pasienter i norsk klinisk praksis som er aktuelle for behandling med sparsentan.

CSL Vifor har i sin grunnanalyse satt alder ved modellstart lik antatt gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt i norsk klinisk praksis (37 år) i stedet for å bruke gjennomsnittsalder ved studiestart i PROTECT (46 år). DMP vurderer at det er den prevalente pasientpopulasjonen, og ikke nydiagnostiserte pasienter, som vil være aktuelle for behandling med sparsentan ved en eventuell innføring. DMP endrer derfor startalder i modellen til 46 år, tilsvarende gjennomsnittsalder ved studiestart i PROTECT. DMP mener at bruk av sparsentan utelukkende til nydiagnostiserte pasienter ikke vil være relevant i norsk klinisk praksis, og har derfor ikke inkludert et slikt scenario. DMP påpeker at dersom en nydiagnostisert pasientpopulasjon skulle legges til grunn, burde også fordeling i nyresviktstadier ved oppstart på sparsentan gjenspeile fordelingen ved diagnosetidspunktet og ikke ved studiestart i PROTECT, som var 6 år etter IgAN-diagnose, slik CSL Vifor har gjort i sin grunnanalyse.

DMP vurderer at fordeling i eGFR-kategorier og UPCR-kategorier fra PROTECT sannsynligvis reflekterer den prevalente populasjonen av IgAN-pasienter i norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at andel pasienter på henholdsvis hemodialyse og peritonealdialyse i CSL Vifors grunnanalyse ikke stemmer overens med norsk klinisk praksis. DMP endrer andel på hemodialyse til 63 %, og andel på peritonealdialyse til 37 %, i samsvar med tall fra Norsk nyrreregister (3) og innspill fra medisinske fage eksperter rekruttert til dette oppdraget.

Tabell 9. DMPs sammenstilling av pasientkarakteristika.

Pasientkarakteristika	Klinisk dokumentasjon (PROTECT)	CSL Vifor sin grunnanalyse	Forventet i norsk klinisk praksis	DMPs hovedanalyse
Alder (år)	46	37	Prevalent populasjon, tilsvarende PROTECT	46
Kroppsvekt (kg)	Ikke relevant for modell	Ikke relevant for modell	Ikke relevant for modell	Ikke relevant for modell
Andel menn (%)	69.8%	73 %	73%	73 %
Andel fordelt på ulike dialysemetoder	Ikke registrert i den kliniske studien	Hemodialyse: 75% Hjemme: 5% Peritoneal: 20 %	Hemodialyse: 63% Hjemmedialyse: 0 % Peritoneal: 37 %	Hemodialyse: 63% Hjemmedialyse: 0 % Peritoneal: 37 %

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP endrer startalder fra 37 år til 46 år tilsvarende gjennomsnittsalder for studiepasientene i PROTECT, for bedre å samsvare med den prevalente pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. DMP endrer andel pasienter på hemodialyse fra 80 % til 63 % og peritonealdialyse fra 20 % til 37 % i tråd med data fra Norsk nyrreregister. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 10. Karakteristikk ved intervensjonen sparsentan (Kilde: CSL Vifor og preparatomtalen (9))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Sparsentan 200 mg daglig første to uker, deretter 400 mg daglig frem til uke 110.	Sparsentan 400 mg daglig	Det antas at sparsentan vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 200 mg daglig første to uker, deretter 400 mg daglig.
Administrasjonsform	Tabletter	Tabletter	Tabletter
Behandlingsvarighet	110 uker	Frem til uakseptable bivirkninger, CKD stadium 5, eller utilstrekkelig effekt ved uke 36 (Stoppregel: UPCR > 0,88 g/g og/eller < 30 % reduksjon i UPCR)	Basert på innspill fra de medisinske fageksperterne antar DMP at behandlingen fortsetter frem til uakseptable bivirkninger eller CKD stadium 5.
Samtidig behandling	Dagens standardbehandling med unntak av RAS-hemmer, SGLT2-hemmer, og immunsuppressiv behandling	Dagens standardbehandling med unntak av RAS-hemmer og immunsuppressiv behandling	Dagens standardbehandling med unntak av RAS-hemmer
Påfølgende behandling	Immunsuppressiv behandling og nyreerstattende behandling.	Nyreerstattende behandling.	Påfølgende behandling fra PROTECT antas å være representativ, men svært få pasienter trengte nyreerstattende behandling i PROTECT grunnet relativt kort oppfølgingstid.

I den innsendte helseøkonomiske modellen har CSL Vifor lagt til en stoppregel for pasienter som ikke oppnår UPCR < 0,88 g/g og/eller > 30 % reduksjon i UPCR fra studiestart. I henhold til stoppregelen avsluttes sparsentanbehandlingen i modellen hos 63,04 % av kohorten som fortsatt befinner seg i tilstanden $\geq 0,88 - < 1,76$ g/g UPCR, og 93,10 % av kohorten som fortsatt befinner seg i tilstanden $\geq 1,76$ g/g UPCR ved uke 36, og som ikke oppnådde en >30 % reduksjon fra UPCR ved studiestart.

De medisinske fageksperterne uttrykte i første møte med DMP at en rutinemessig seponering basert på manglende kortsiktig proteinurireduksjon alene ville være mindre egnet ved IgAN. DMP har bedt medisinske fageksperter om å vurdere CSL Vifors foreslåtte stoppregel for ikke-respondere spesifikt. De medisinske fageksperterne forklarer at manglende kortsiktig reduksjon i proteinuri ikke nødvendigvis er et uttrykk for manglende effekt, men kan reflektere endret eller økt sykdomsaktivitet, eller naturlig variasjon. De medisinske fageksperterne sier at en slik stoppregel derfor fremstår som lite hensiktsmessig, og at behandlingen bør baseres på en samlet vurdering av utvikling i eGFR, proteinuri og toleranse over tid. For liten respons på UPCR, som definert av CSL Vifor, bør derfor ikke være grunnlag for å avslutte behandling ifølge de medisinske fageksperterne.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I den helseøkonomiske modellen er daglig dose med sparsentan 400 mg per dag, dosereduksjon er ikke inkorporert i modellen. Seponeringsraten i modellen er satt til 7,08 % årlig, tilsvarende 1,68 % per syklus på 12 uker, hentet fra PROTECT. Pasienter som avslutter behandling med sparsentan, gjenopptar optimalisert behandling med ACE-hemmer eller ARB og behandlingskostnadene er konsistente med komparatorarmen i modellen.

3.4.3 DMPs vurdering

Basert på innspill fra medisinske fageksperter vurderer DMP at CSL Vifors foreslåtte stoppregel for pasienter som ikke får tilstrekkelig respons ikke er aktuell i norsk klinisk praksis. En slik responsvurdering er heller ikke omtalt i preparatomtalen for sparsentan (9). DMP legger derfor til grunn at behandlingen fortsetter frem til uakseptable bivirkninger eller endestadium nyresvikt.

Aktuelle start- og stoppkriterier foreslått av de rekrutterte medisinske fagekspertene er presentert i kapittel 1.4.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som CSL Vifor, men godtar ikke stoppregel for ikke-respondere. DMP legger til grunn at behandlingen fortsetter frem til uakseptable bivirkninger eller endestadium nyresvikt. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikk ved komparator ((Kilde: eks firma, epar, preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Behandling og dosering	Irbesartan ved høyeste tillatte dosering (300 mg)	Kandesartan ved høyeste tillatte dosering (32 mg)	ARB eller ACE-hemmer med maks tolerert dose
Administrasjonsform	Tabletter	Tabletter	Tabletter
Behandlingsvarighet	Langvarig	Langvarig	Langvarig
Samtidig behandling	Dagens standardbehandling med unntak av annen RAS-hemmer, SGLT2-hemmer, og immunsuppressiv behandling	Dagens standardbehandling, med unntak av annen RAS-hemmer og immunsuppressiv behandling	Dagens standardbehandling (SGLT2-hemmer, sjeldent immunsuppressiv behandling)
Påfølgende behandling	Immunsuppressiv behandling, og/eller nyreerstattende behandling.	Nyreerstattende behandling.	Påfølgende behandling fra PROTECT antas å være representativ, men svært få pasienter trengte nyreerstattende behandling i PROTECT grunnet relativt kort oppfølgingstid.

3.5.2 DMPs vurdering

I PROTECT studien fikk pasientene irbesartan som er en ARB. I norsk klinisk praksis mottar de fleste pasientene kandesartan, som er en annen ARB, eller ACE-hemmer. De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget har bekreftet at irbesartan er sammenlignbar med kandesartan, som er mest relevant komparator i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene har bekreftet at ACE-hemmere og ARB anses å ha likeverdig effekt og brukes om hverandre i klinisk praksis.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som CSL Vifor.

3.6 Kliniske utfallsmål

Følgende kliniske utfallsmål er inkludert i den helseøkonomiske modellen: UPCR, CKD-stadier, endestadium nyresvikt, total dødelighet, uønskede hendelser og livskvalitet. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

Tabell 12. Oversikt over kliniske utfallsmål og inklusjon av disse i helseøkonomisk modell, CSL Vifor sin grunnanalyse.

Utfallsmål	Inngår i modell	Kilde	Kapittel/avsnitt
UPCR	Ja	PROTECT	3.6.1.1
eGFR slope	Nei, men indirekte i modelltilvalget «PROTECT (all cycles)»	PROTECT	3.6.1.2
Tid til endestadium nyresvikt ved ulike proteinurikategorier	Ja	Eksterne data: UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR).	3.6.1.2
Overgangssannsynligheter ved nyresvikstadium 5	Ja	Eksterne data fra NICE evaluering: Konsultert fagekspert + TA937 (hentet fra TA775)	3.6.1.3
Mortalitet	Ja	Eksterne data: Jarrick et al 2019 + Neovius 2014 (Knoop et al. 2013 i modelltilvalg på forespørsel fra DMP)	3.6.1.4
Uønskede hendelser	Ja	PROTECT	3.6.2
Nyttevekter CKD 1-5	Ja	PROTECT	3.6.3
Nyttevekter dialyse + transplantasjon	Ja	Eksterne data: Lee et al. 2005	3.6.3

3.6.1 Relativ effekt

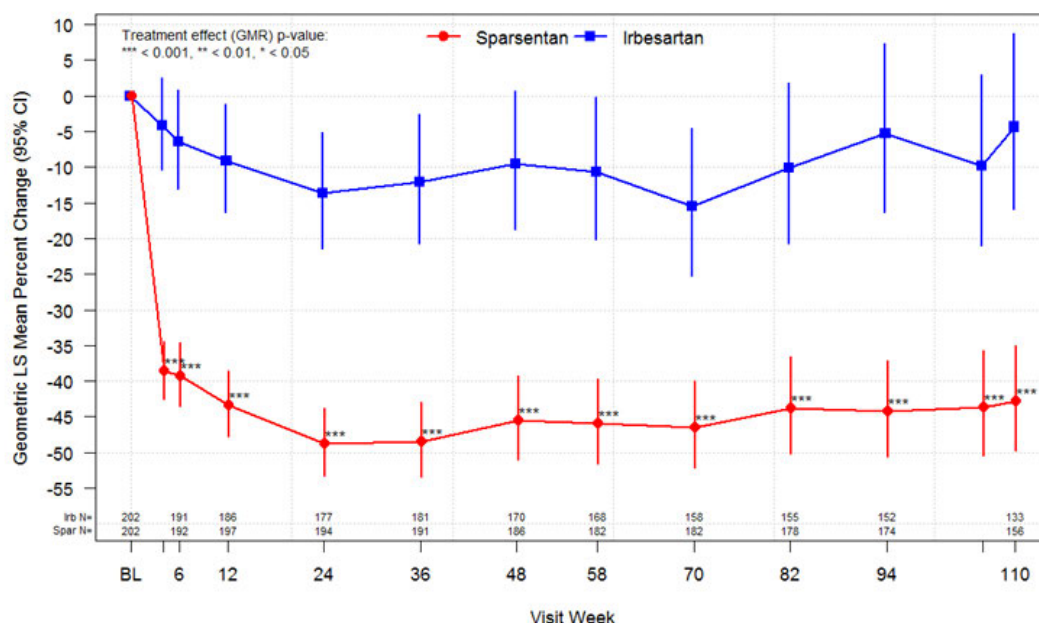
Det fulle analysesettet (Full analysis set) i PROTECT bestod av alle pasienter som mottok behandling, totalt 404 av 406 randomiserte pasienter. Pasientene ble stratifisert basert på eGFR og proteinuri ved screening. Pasientkarakteristika var godt balansert mellom gruppene (10).

3.6.1.1 Urin-protein-kreatinin-ratio (UPCR)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primærendepunktet i PROTECT, endring i UPCR (basert på døgnurin) fra baseline til uke 36, ble analysert basert på 136 av 202 (67 %) pasienter i sparsentan-gruppen og 127 av 202 (63 %) pasienter i irbesartan-gruppen. Primærendepunktet er presentert som Geometric least squares mean ratio (GMR), analysert med MMRM med multipl imputering. Prosentvis endring i UPCR fra baseline til uke 36 var -49,8 % (95 % KI: -55,0 til -44,0) i sparsentan-gruppen og -15,1 % (95 % KI: -23,7 til -5,4) i irbesartan-gruppen (sparsentan/irbesartan GMR [95 % KI]: 0,59 [0,51, 0,69]; $p < 0,0001$). Dette tilsvarer en relativ reduksjon i UPCR på 41 % med sparsentan sammenlignet med irbesartan (10).

Den geometriske LS gjennomsnittlige prosentvise endringen i UPCR fra baseline til uke 110 var -42,8 % (95 % KI: -49,8, -35,0) i sparsentan-gruppen, sammenlignet med -4,4 % (95 % KI: -15,8, 8,7) i irbesartan-gruppen (sparsentan/irbesartan GMR [95 % KI]: 0,60 [0,50, 0,72]) (13) (Figur 3). Endringen i UPCR fra studiestart til uke 110 er presentert som GMR analysert med MMRM med multipl imputering (10). Ved uke 110 ble analysen informert av 133 pasienter for irbesartan og 156 pasienter for sparsentan.



Figur 3. Endring fra baseline i UPCR i hele den randomiserte perioden. Kilde: Figur 5 i EPAR (10).

Implementering av UPCR i helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer totalt 15 helsetilstander (ekskludert død), definert ved kombinasjoner av nyresviktstadium og UPCR-nivå. Tolv av tilstandene består av fire UPCR-kategorier (<0,44 g/g, 0,44–0,88 g/g, 0,88–1,76 g/g og $\geq 1,76$ g/g) kombinert med tre nyresviktstadier (CKD 1/2, CKD 3 og CKD 4). UPCR utgjør hovedgrunnlaget for beregning av relativ behandlingseffekt i modellen og er basert på UPCR-data fra PROTECT-studien.

UPCR-overgangene er estimert ved bruk av individuelle pasientdata fra PROTECT-studien. Pasientene ble kategorisert etter UPCR-nivå ved baseline, og overganger mellom kategoriene ble

registrert for hver 12-ukers observasjonsperiode frem til uke 106 i PROTECT. Overgangene ble beregnet separat for hver behandlingsarm og benyttet til å informere modellens overgangsmatriser. Baselinefordelingen av UPCR var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

I modellen estimeres separate overgangssannsynligheter for periodene uke 0–12, uke 12–108 og fra uke 108 til slutten av tidshorisonen. Disse er basert på data fra PROTECT-studien og RaDaR-datasettet:

- Det benyttes egne overgangssannsynligheter for den første syklusen (uke 0–12), ettersom denne perioden er preget av en markert reduksjon i UPCR som ikke anses representativ for utviklingen i de påfølgende syklusene. Dette er modellert basert på data fra PROTECT og RaDaR.
- I uke 12 -108 i modellen er tallene for endring i UPCR basert på data fra PROTECT.
- Fra uke 108 og utover benytter CSL Vifor data fra RaDaR i sin grunnanalyse. På forespørsel fra DMP har CSL Vifor levert overgangssannsynligheter fra uke 108 og utover kun basert på observerte data fra PROTECT. Overgangsmatrisen for denne perioden er basert på gjennomsnittlige observerte 12-ukers overganger fra uke 12 til uke 106 i PROTECT-studien. Observasjonsperioden mellom uke 12 og 106 omfattet syv 12-ukers sykluser og én 10-ukers syklus (uke 48–58). Overgangene observert i 10-ukersperioden ble av Vifor antatt å være representative for en 12-ukers syklus og inkludert i beregningen av de gjennomsnittlige overgangssannsynlighetene.

DMPs vurdering

EMA poengterte under rådgivning (Scientific Advice) for sparsentan at reduksjon i proteinuri ikke er tilstrekkelig som et enkeltstående surrogatendepunkt; men bør inngå i et kombinert endepunkt sammen med en klart klinisk meningsfull forbedring i eGFR-slopes (10). Etter råd fra EMA ble endring i eGFR i ulike tidsintervaller inkludert som sekundære endepunkter i PROTECT. DMP vurderer at bruk av UPCR i kombinasjon med eGFR (se kapittel 3.6.1.2) for å modellere relativ effekt, er akseptabelt. DMP påpeker likevel at modellering direkte på eGFR, supplert med UPCR, ville vært å foretrekke fordi det er et mer etablert surrogatendepunkt for nyrefunksjon.

DMP vurderer at bruk av surrogatendepunkter introduserer usikkerhet i estimatet av relativ effekt.

DMP observerer at det er et relativt høyt antall pasienter med manglende verdier for primærendepunktet i PROTECT, UPCR ved uke 36 (5 % i sparsentan-gruppen og 10 % i irbesartan-gruppen). Manglende UPCR-verdier gjelder også ved andre tidspunkter i studien. Ved uke 106 manglet 30 % av pasientene i irbesartan-gruppen og 15 % av pasientene i sparsentan-gruppen UPCR-måling. Ved uke 110 manglet 34 % av pasientene i irbesartan-gruppen og 23 % i sparsentan-gruppen UPCR-måling. På forespørsel fra DMP har CSL Vifor bekreftet at det er benyttet multiple imputation både for estimering av relativ effekt i primærpublikasjonene og i beregning av overgangssannsynligheter. DMP vurderer at dette er tilfredsstillende.

DMP påpeker at relativ effekt av sparsentan versus irbesartan ikke er studert hos behandlingsnaive IgAN-pasienter.

DMPs konklusjon om modellering av UPCR

DMP godtar modelleringen av UPCR i kombinasjon med endring i nyresviktstadium 1-5 basert på eGFR (kapittel 3.6.1.2). DMP påpeker at UPCR og eGFR er surrogatendepunkter som introduserer usikkerhet om relativ effekt på kliniske endepunkter.

3.6.1.2 Nyresviktstadium 1-5

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ekstern datakilde

Overgang mellom nyresviktstadier i CSL Vifor sin grunnanalyse informeres av en ekstern studie for tid til endestadium nyresvikt ved IgAN i en britisk populasjon fra det britiske Rare Disease Registry (RaDaR).

IgAN-populasjonen i RaDaR er beskrevet i en registerbasert retrospektiv kohortestudie av 2299 voksne og 140 barn med biopsibekreftet IgAN med proteinuri >0,5 g/dag eller eGFR <60 ml/min per 1.73 m² (12). Modelleringen i den helseøkonomiske modellen bygger på et utvalg fra IgAN-populasjonen i RaDaR som oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene for deltakelse i PROTECT (n=438), og som deretter er populasjonsmatchet til PROTECT-populasjonen. Etter vekting var effektiv utvalgsstørrelse 346 (14,8 % (346/2339) av totalpopulasjonen med IgAN i RaDaR; 79 % (346/438) av de som møtte de viktigste inklusjons- og eksklusjonskriteriene for deltakelse i PROTECT).

Tabell 13. Pasientkarakteristika i PROTECT og RaDaR før og etter matching.

	PROTECT Aggregate	RaDaR Unweighted	Difference Unweighted	RaDaR Weighted	Difference Weighted
Age, years, median (IQR)	46.0 (36.9, 55.9)	43.1 (32.5, 54.9)	-2.9	45.9 (36.9, 55.9)	-0.1
Male, n(%)	70%	67%	-3%	70%	0%
Race, n (%)					
White	67.0%	81.7%	14.7%	67%	0%
Asian	27.9%	14.6%	-13.3%	28%	.1%
Other	5.0%	3.7%	-1.3%	5%	0%
24-Hour PER, g/day, median (IQR)	1.79 (1.29, 2.76)	1.93 (1.34, 3.14)	0.14	1.80 (1.29, 2.76)	0.01
CKD Stage, n (%)					
1/2	37%	39%	2%	37%	0%
3	58%	52%	-6%	58%	0%
4	5%	9%	4%	5%	0%

CKD – chronic kidney disease, IQR – interquartile range, PER – protein excretion rate.

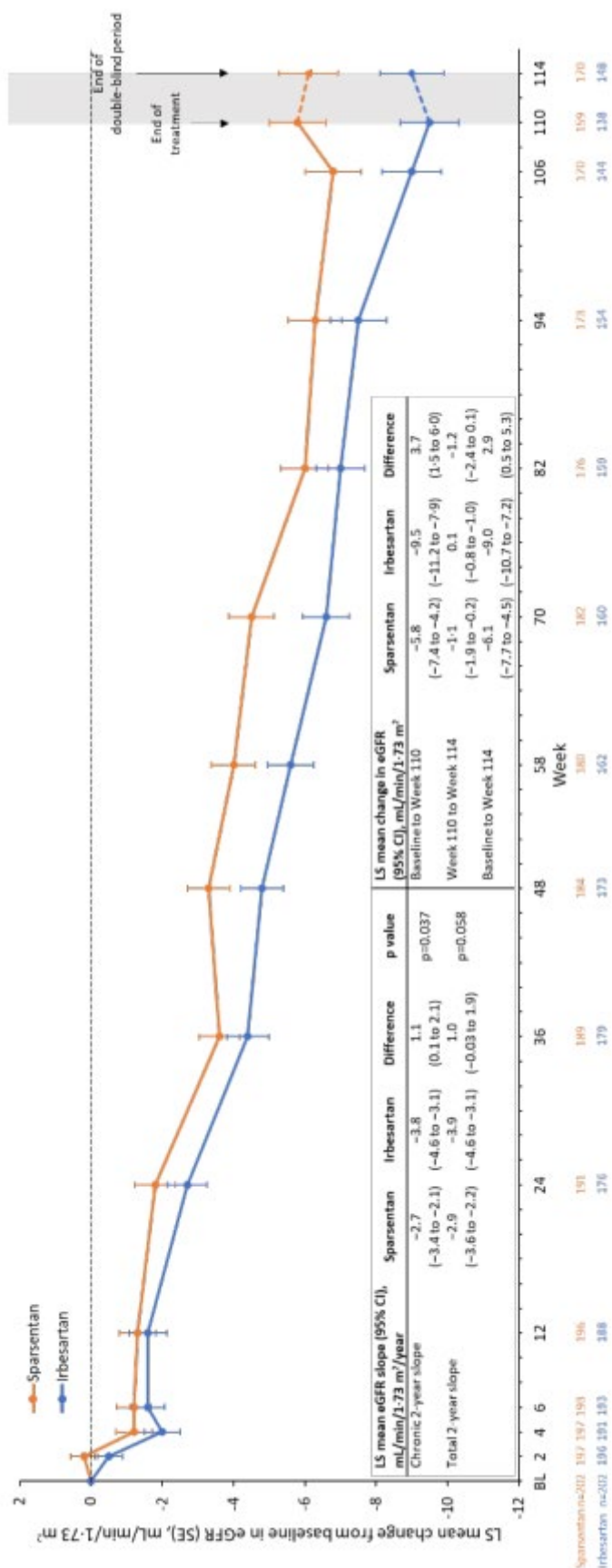
I den totale IgAN-populasjonen i RaDaR (n=2339) var median tid 8,7 år til nyresviktstadium 5, dialyse, transplantasjon eller død, hvorav fordelingen på proteinurinivåer var slik (12):

- < 0,44 g/g (≈ <0,5 g/dag): nådde ikke median
- 0,44-0,88 g/g (≈ 0,5-1 g/dag): median tid 13 år
- 0,88-<1,76 g/g (≈ 1-2 g/dag): median tid 7,5 år
- ≥1,76 g/g (≈2 g/dag): median tid 3,7 år

CSL Vifor har ikke vist median tid til hendelse i det populasjonsmatchede utvalget fra RaDaR.

PROTECT

Endringen i eGFR gjennom den randomiserte perioden av PROTECT er vist i Figur 4. Kronisk eGFR slope per år (fra uke 6 til 110) var -2,7 (-3,4 til -2,1) i sparsentan-gruppen og -3,8 (-4,6 til -3,1) i irbesartan-gruppen, med en gruppeforskjell på 1,1 (0,1 til 2,1) mL/min per 1,73m² per år (p=0,037). Total eGFR slope per år (fra dag 1 til uke 110) var -2,9 (-3,6 til -2,2) i sparsentan-gruppen og -3,9 (-4,6 til -3,1) i irbesartan-gruppen, med en gruppeforskjell på 1,0 (-0,03 til 1,94) mL/min per 1,73m² per år (P=0,058).



Figur 4. Endring i eGFR gjennom studieperioden. Kilde: Figur 8 i EPAR variation (14).

Implementering av nyresviktstadium 1-5 i helseøkonomisk modell

I CSL Vifor sin grunnanalyse var overgangssannsynligheter basert på tall fra RaDaR, kombinert med UPCR fra PROTECT, for å informere progresjon til endestadium nyresvikt. For hver UPCR-kategori bruker modellen ulike overganger mellom nyresviktstadier basert på et populasjonsmatchet utvalg av RaDaR-datasettet. Dataene er tilpasset for å samsvare med strukturen til UPCR-inndataene fra PROTECT, det vil si en initial overgangsmatrise fra uke 0 til uke 12, etterfulgt av en gjennomsnittlig overgangsmatrise fra uke 12 til uke 108, og deretter en gjennomsnittlig overgangsmatrise etter uke 108. Hver UPCR-kategori i modellen bruker ulike overganger mellom nyresviktstadier (informert av RaDaR). Disse overgangene anvendes likt for begge behandlingsarmer, hvor forskjeller i UPCR-helsetilstandsopphold driver forskjellene i utfall. Pitcher og medarbeidere (12) viste at høyere nivåer av proteinuri fører til økte rater av eGFR-reduksjon. Selv om overgangssannsynligheter mellom nyresviktstadier ikke direkte informerer en klinisk forskjell i modellen, simulerer modellen forsinket progresjon mellom nyresviktstadier når kombinert med lavere proteinurinivåer. Dette resulterer i bedret livskvalitet og kostnadsbesparelser på grunn av redusert ressursbruk i helsetjenesten. Dette forholdet er illustrert i figur 2 i Pitcher og medarbeideres artikkel (12).

Overgangssannsynligheter kunne i tilvalg i innsendt modell beregnes basert på PROTECT for de første 9 syklusene (0-108 uker) tilsvarende studieperioden i PROTECT. I dette tilvalget er data fra PROTECT uke 12-106 benyttet for å informere overgangssannsynligheter i studieperioden mellom helsestadiene (basert på UPCR og nyresviktstadier), etterfulgt av eksterne data fra RaDaR. RaDaR informerer i tillegg overgangssannsynligheter de første 12 ukene.

På forespørsel fra DMP har CSL Vifor gjort det mulig å benytte overgangssannsynligheter beregnet kun fra PROTECT gjennom alle syklusene i den helseøkonomiske modellen i et livstidsperspektiv (tilvalg PROTECT (All cycles)).

Ved tilvalget "PROTECT (All cycles)" informerer ikke RaDaR overgangssannsynligheter hverken de første 12 ukene etter oppstart av sparsentan/irbesartan eller mellom de ulike nyresviktstadiene 1-5. Ved tilvalget "PROTECT All cycles" danner studiedata for uke 12-106 fra PROTECT grunnlaget for overgangssannsynligheter mellom nyresviktstadium 1-5 gjennom hele livstidshorisonten. Her inngår eGFR slope indirekte ettersom overgangssannsynlighetene er beregnet ut ifra overgangssannsynligheter i PROTECT-studien mellom ulike nyresviktstadier på tvers av UPCR-kategorier.

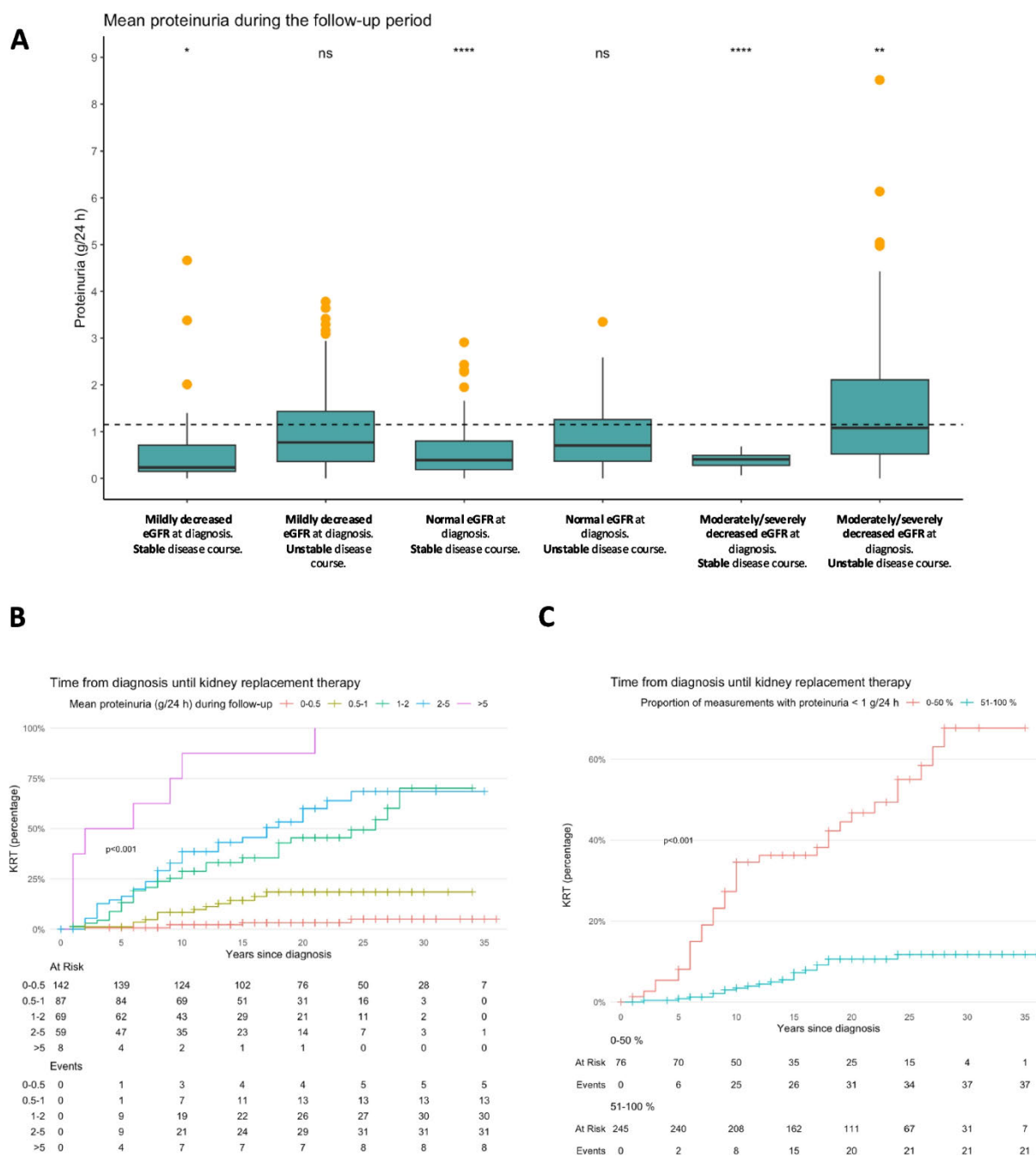
Se kapittel 3.6.1.1 «Implementering av UPCR i helseøkonomisk modell» for beskrivelse av modelleringen som ligger til grunn for overgangssannsynlighetene mellom ulike nyresviktstadier og UPCR-stadier.

DMPs vurdering

CSL Vifor har i sin grunnanalyse benyttet eksterne data fra det britiske registeret for sjeldne nyresykdommer (RaDaR) for å beregne overgangssannsynligheter for å flytte seg mellom ulike nyresviktstadier basert på proteinurinivåer.

En registerstudie av biopsibekreftede IgAN-pasienter i Norge viste at andel pasienter med 10-års overlevelse var 79 % i den norske populasjonen (6) sammenlignet med 54 % i RaDaR (12) (Tabell S1 i Rivedal et al. 2025 (6)). Den norske studien inkluderte pasienter som fikk biopsibekreftet IgAN-diagnose mellom 1988-2015 (6). Oppfølgingstiden var 17 år i den norske studien sammenlignet med 8 år i RaDaR. Alder ved diagnose var tilnærmet lik. Gjennomsnittlig eGFR ved diagnose var imidlertid svært forskjellig, med 74 ± 30 ml/min/1,73m² i den norske studien sammenlignet med 55 ± 29 ml/min/1,73m² i britiske RaDaR (6). Langt flere fikk biopsibekreftet diagnose i de tidligere stadiene av nyresvikt i den norske populasjonen, noe som kan tyde på at pasienter i norsk klinisk praksis diagnostiseres tidligere i sykdomsløpet sammenlignet med pasientene i RaDaR, eller at kun de mest

alvorlige tilfellene får en biopsiverifisert IgAN-diagnose i den britiske populasjonen. CSL Vifor har kun vist tid til endestadium nyresvikt fordelt på proteinurinivåer for totalpopulasjonen i RaDaR fra publikasjonen av Pitcher og medarbeidere (12), men ikke for utvalget som er matchet til PROTECT. DMP kan derfor ikke sammenligne tid til endestadium nyresvikt for RaDaR-populasjonen som er matchet til PROTECT med den norske studien. Oppsummert vurderer DMP at RaDaR ikke er representativ for den norske IgAN-populasjonen, og heller ikke tilvalget «PROTECT (weeks 0-108)» som også til dels er informert av RaDaR.



Figur 5. Tid fra biopsibekreftet IgAN-diagnose til nyreerstattende terapi. Kilde: Rivedal et al. 2025 (6). Lisensiert ved [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Når DMP legger til grunn overgangssannsynligheter basert kun på data fra PROTECT («PROTECT (all cycles)») i den innsendte helseøkonomiske modellen, er modellert tid til endestadium nyresvikt og

død for komparatorarmen ca. 17 år. Til sammenligning var median tid til endestadium nyresvikt/død ca. 23 år for pasienter med proteinuri > 1 g/dag på minst halvparten av målingene (n=76) i den norske studien til Rivedal et al 2025 (6) (Figur 5). Denne pasientgruppen i Rivedal et al samsvarer med studiepopulasjonen i PROTECT og indikasjonen til sparsentan. Pasientene i den norske studien var imidlertid nydiagnostiserte, mens median tid siden IgAN-diagnose var 6,4 år i PROTECT. Når vi tar hensyn til dette, blir estimert tid fra biopsibekreftet IgAN til endestadium nyresvikt i norske data fra Rivedal og i PROTECT mer i samsvar. De medisinske fagekspertene har bekreftet at den norske studien av Rivedal med kollegaer er representativ for IgAN-pasienter i Norge.

Studien av Rivedal og medarbeidere viser at tid til endestadium nyresvikt varierer betraktelig med proteinurinivå (6). Median tid til endestadium nyresvikt/død var ca. 24 år i den norske populasjonen med gjennomsnittlig proteinutskillelse i urinen på 1-2 (n=69), ca. 17 år for pasienter med proteinutskillelse 2-5 g/dag (n=59) og ca. 2 år for pasienter med proteinutskillelse > 5 g/dag (n=8) (Figur 5, (6)).

Rivedal og kollegaer (6) påpeker at mange av pasientene har blitt fulgt opp før RAS-hemmere ble inkludert i KDIGO-retningslinjene og før SGLT2-hemmere ble vanlig i behandlingen av IgAN. Prognosen i norsk klinisk praksis kan dermed være enda bedre i dag enn det som ble vist i studien.

Metodikken for overgangssannsynlighetene mellom nyresvikstadier etter studieperioden, det vil si framskrivningen, når disse kun baseres på studiedata fra PROTECT fremstår lite transparent og CSL Vifor har ikke levert detaljerte metodebeskrivelser og beregninger på tross av flere runder med spørsmål fra DMP. Utover sammenlikningen av tid til endestadium nyresvikt mellom modellen og norsk klinisk praksis, kan DMP derfor ikke vurdere om framskrivningen er rimelig, noe som introduserer usikkerhet i analysen. Modelleringen som baseres kun på PROTECT fremstår likevel som mer relevant for norsk klinisk praksis enn framskrivningen basert på eksterne data fra RaDaR.

DMP påpeker at det er forskjell i ukeintervallene som legges til grunn for den rapporterte relative effekten (uke 6-110) som er presentert for DMP og for overgangssannsynligheter (uke 12-106) hvor relativ effekt ikke er presentert for DMP. DMP observerer at det både i starten og slutten av studieperioden er variasjoner i eGFR som kan påvirke estimert langtidseffekt. Hvilke måletidspunkter som danner grunnlaget for de estimerte overgangssannsynlighetene vil dermed kunne ha betydning, og introduserer usikkerhet. DMP observerer i tillegg at det er gjort endringer knyttet til måletidspunkter i sekundære endepunkter fra opprinnelige endepunkter oppgitt i ClinicalTrials.gov til nåværende endepunkter, samt sløyfing av det originale sekundærendepunktet eGFR-endringsrate fra uke 6-58 på ClinicalTrials.gov ([NCT03762850](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03762850)).

DMP har etterspurt sensitivitetsanalyser for å vurdere hvordan bruk av ulike ukeintervaller påvirker resultatene. CSL Vifor har ikke vist analyser for å redusere denne usikkerheten, og begrunner dette med at det forespurte intervallet ikke samsvarer med sykluslengden som brukes i modellen. DMP vurderer at dette introduserer usikkerhet i analysen, ettersom DMP ikke kan vurdere hvilken betydning valg av ukeintervall har for IKER.

DMP vurderer at overgangssannsynligheter kun fra PROTECT-studien ser ut til å være mest sammenlignbar med observasjoner i norsk klinisk praksis, men påpeker at tid til behov for nyreerstattende terapi sannsynligvis er lenger for pasienter som er aktuelle for sparsentan i norsk klinisk praksis. Av mangel på et tilvalg som er tilpasset norsk klinisk praksis, velger DMP PROTECT (all cycles) for overgangssannsynlighet for nyresviktstadium 1-5 til sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om modellering av nyresvikstadium 1-5

DMP legger til grunn overgangssannsynligheter basert på framskrivning av nyresvikstadium 1-5 informert av PROTECT for hele tidshorisonen. DMP vurderer at forskjeller i ukeintervaller som ligger til grunn for henholdsvis relativ effekt og overgangssannsynligheter introduserer usikkerhet i analysen.

3.6.1.3 Endestadium nyresvikt**Innsendt dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell**

I den kliniske studien var det ikke nok observasjoner av endestadium nyresvikt, derfor er modelleringen av dette basert på data hentet fra eksterne kilder.

Når pasienter utvikler endestadium nyresvikt (nyresvikstadium 5), grupperes de, uavhengig av UPCR, i én gruppe. Denne gruppen fordeles initialt på tre tilstander: pre-nyreerstattende behandling (pre-RRT), dialyse eller transplantasjon basert på estimer fra en norsk klinisk ekspert konsultert av CSL Vifor (se rad Pre-RRT i Tabell 14). Deretter anvendes en konstant overgangsmatrise for å modellere overganger mellom disse tre tilstandene. Disse overgangssannsynlighetene er hentet fra NICE sin vurdering TA937 (NICE 2023), en publisert kostnadseffektivitetsmodell for IgAN, som igjen bruker data fra NICE TA775 (NICE 2022) og Sugrue og medarbeidere (15). Overgangene ble justert for å kompensere for forskjellen i sykluslengder, og de anvendes likt for begge behandlingsarmer. Tabell 14 presenterer disse overgangene.

Tabell 14. Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt. Kilde: CSL Vifor.

Health state	Pre-RRT	Dialysis	Transplant	Total
Pre-RRT	86,01%	11,93%	2,06%	100%
Dialysis	0,00%	98,63%	1,37%	100%
Transplant	0,00%	1,92%	98,08%	100%

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RRT, renal replacement therapy.

DMPs vurdering

Innsendt dokumentasjon er basert på data fra Storbritannia og britiske pasienter. Norsk nyreregister er et norsk livløpsregister for alle pasienter med alvorlig nyresykdom i Norge. DMP har i samråd med de rekrutterte medisinske fagekspertene valgt å benytte norsk nyreregister og publiserte data fra Rivedal et al. 2025 (6) til å estimere overgangssannsynlighetene ved endestadium nyresvikt.

Ifølge Norsk nyreregister sin årsrapport for 2024, som oppsummerer hele pasientpopulasjonen med nyresvikt (inkludert IgAN), var nye tilfeller av endestadium nyresvikt uten behov for nyreerstattende terapi 398 pasienter, dialyse 458 pasienter (HD=289 (63 %), PD=169 (37%)) og 56 pasienter fikk transplantasjon før oppstart på dialyse (preemptiv transplantasjon).

Rivedal et al. 2025 oppgir antall IgAN pasienter der død, dialyse eller transplantasjon var første utfall (6):

- Død: n=34
- Dialyse: n=78
- Transplantasjon: n=21

Hvis vi ser bort fra pasientene som døde, finner vi at $78/99 = 79 \%$ av pasientene hadde dialyse som første utfall, og $21/99 = 21 \%$ fikk transplantasjon som første utfall.

Basert på nye tilfeller av pre-RRT, dialyse og preemptive transplantasjoner fra Norsk nyreregister og fordelingen av IgAN-pasienter som først fikk dialyse eller preemptiv transplantasjon fra Rivedal og

medarbeidere (6), har DMP estimert andel IgAN-pasienter som får henholdsvis ingen nyreerstattende behandling, dialyse eller transplantasjon når de når endestadium nyresvikt i norsk klinisk praksis (se Tabell 15).

Tabell 15. Fordeling av nye pasienter som progredierer fra nyresviktstadium 4 til nyresviktstadium 5 uten behov for nyreerstattende terapi, dialyse eller transplantasjon estimert av DMP.

	Fordeling av nye tilfeller av CKD 5 fra Norsk nyreregister	Fordeling fra Rivedal et al. 2025	DMPs estimat
Nyresviktstadium 5 uten behov for nyreerstattende terapi (Pre-RRT)	398/912 = 44 %	Ikke oppgitt	44 %
Dialyse	458/912 = 50 %	78/99 = 79 %	44 %*
Transplantasjon	56/912 = 6 %	21/99 = 21 %	12 %**

Pre-RRT – Pre Renal Replacement Therapy.

* Regnet som andel dialyse blant IgAN-pasienter multiplisert med andel pasienter med behov for nyreerstattende terapi i Norge i 2024 ($79 \% \cdot 56 \% = 44 \%$).

**Regnet som andel transplantasjon blant IgAN-pasienter multiplisert med andel pasienter med behov for nyreerstattende terapi i Norge i 2024 ($21 \% \cdot 56 \% = 12 \%$).

Ifølge Norsk nyreregister sin årsrapport for 2024 var tid på dialyse før transplantasjon median 2,1 år (3). De medisinske fagekspertene forteller at alder og tid til transplantasjon vil være lavere hos pasienter med IgAN sammenlignet med tall fra Norsk nyreregister ettersom IgAN-pasienter får endestadium nyresvikt tidligere og transplantasjon oftest er planlagt i god tid før pasienten har behov for nyreerstattende terapi. De medisinske fagekspertene har erfaring med at IgAN-pasienter generelt har kortere ventetid til transplantasjon fordi de oftest når endestadium nyresvikt i yngre alder, har færre komorbiditeter og større mulighet for å finne donor. De anslår at tid på dialyse før transplantasjon for IgAN-pasienter er 1-2 år.

Basert på innspill fra medisinske fagekspertene legger DMP til grunn at median tid på dialyse er 1,5 år (78 uker), som gir en overgangssannsynlighet per 12 ukers syklus på $0,5/(78/12) = 7,7 \%$. DMP legger til grunn den samme overgangssannsynligheten fra transplantasjon til dialyse som CSL Vifor.

Tabell 16. Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt per syklus tilpasset av DMP til norsk klinisk praksis.

Endestadium nyresvikt (nyresviktstadium 5)	Ingen behandling	Dialyse	Transplantasjon
Ingen behandling (Pre-RRT)	44,00 %	44,00 %	12,00 %
Dialyse	0,00 %	92,30 %	7,70 %
Transplantasjon	0,00 %	1,92 %	98,08 %

Ifølge de medisinske fagekspertene må en betydelig andel av IgAN pasientene retransplanteres. Dette skyldes dels at sykdommen kan komme tilbake i det transplanterte organet, og dels at pasientene ofte er unge ved første transplantasjon. Gjennomsnittlig levetid for et transplantert organ er rundt 14 år, hvor bl.a. immundepende behandling bidrar til slitasje på organet. Andelen som retransplanteres er høyere for denne gruppen enn for pasienter med nyresvikt av andre årsaker. De medisinske fagekspertene anslår at 50-70 % av transplanterte IgAN-pasienter må retransplanteres.

Behov for retransplantasjon er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen fra CSL Vifor. Det er ikke mulig å fastslå om inkludering av retransplantasjon ville ført til en høyere eller lavere IKER, fordi effekten på inkrementelle kostnader og nytte er usikker. Betydningen for APT er også uklar.

DMPs konklusjon om modellering av endestadium nyresvikt

DMP endrer overgangssannsynligheter ved nyresviktstadium 5, samt fra dialyse til transplantasjon, for tilpasning til norsk klinisk praksis. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.6.1.4 Mortalitet**Innsendt dokumentasjon**

Grunnet relativ kort studievarighet i PROTECT, var det nødvendig for CSL Vifor å benytte tall fra en ekstern kilde for standardisert mortalitetsrate (SMR) til bruk i den helseøkonomiske modellen.

CSL Vifor skriver at ingen publikasjoner for mortalitet ved IgAN ble identifisert i det systematiske litteratursøket. CSL Vifor har derfor gjort et målrettet søk etter studier i Norden, hvor de identifiserte to relevante studier Jarrick et al. 2019 (16) og Neovius et al. 2014 (17). Jarrick et al. 2019 (16) er en registerstudie av IgAN-pasienter fra Sverige som kombinerte data fra tre ulike register. Registerstudien inkluderte 3622 pasienter som fikk biopsiverifisert IgAN-diagnose mellom 1974-2011. Studien presenterer SMR sammenlignet med 18 041 matchede kontroller, samt subanalyser av SMR sammenlignet med søsken (2773 IgAN-pasienter med 6210 søsken), og SMR mot ektefelle/partner (2234 par). Neovius et al. 2014 (17) er en populasjonsbasert kohortestudie av pasienter med generell nyresvikt (ikke IgAN-spesifikk) og behov for nyreerstattende terapi.

På forespørsel fra DMP har CSL Vifor lagt til en mulighet i modellen til å benytte tall fra en norsk studie av mortalitet ved IgAN av Knoop og medarbeidere (7) som CSL Vifor selv har omtalt i beskrivelse av IgAN i innsendte dokumentasjon.

Tabell 17. Hazardrater for mortalitet ved ulike nyresvikt- og proteinuristadier benyttet i innsendt helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.

Health state	Mortality hazard ratio	
	Jarrick et al. 2019 (16) CSL Vifors grunnanalyse	Knoop et al. 2013 (7)
CKD1&2 (g/g 0-<0.44)	1,00	0,70
CKD3 (g/g 0-<0.44)	1,00	1,80
CKD4 (g/g 0-<0.44)	1,00	1,90
CKD1&2 (g/g 0.44-<0.88)	1,00	0,70
CKD3 (g/g 0.44-<0.88)	1,00	1,80
CKD4 (g/g 0.44-<0.88)	1,00	1,90
CKD1&2 (g/g 0.88-<1.76)	1,00	0,70
CKD3 (g/g 0.88-<1.76)	1,00	1,80
CKD4 (g/g 0.88-<1.76)	1,00	1,90
CKD1&2 (g/g >=1.76)	1,00	0,70
CKD3 (g/g >=1.76)	1,00	1,80
CKD4 (g/g >=1.76)	1,00	1,90
Pre-RRT (CKD5)	3,14	1,90
Dialysis ^a	2,42 ^a	10,30
Transplant	1,7 (0,71 i innsendt modell)	3,20

CKD -chronic kidney disease; HR -hazard ratio; RRT -renal replacement therapy.

a Vektet ut ifra forventet andel Pasienter på hemodialyse (80 %) og peritonealdialyse (20 %) kombinert med hazardrater for disse.

Tabell 18. Hazardrater for mortalitet ved hemodialyse og peritonealdialyse benyttet i helseøkonomisk modell. Kilde: CSL Vifor.

Health state	Mortality hazard ratio*
Haemodialysis	2,60
Peritoneal dialysis	1,70

* Mortality hazard ratio hentet fra Neovius et al. 2014 (17).

DMPs vurdering

Jarrick et al. 2019 er en solid svensk registerstudie med et høyt antall inkluderte pasienter, men mangler data på proteinuri og gir derfor kun et samlet tall for dødelighet for hele pasientpopulasjonen med biopsibekreftet IgAN. Jarrick et al. 2019 skiller heller ikke på dødelighet ved pre-RRT, dialyse og transplantasjon, men presenterer en samlet hazardrate for nyresviktstadium 5. Ettersom sparsentan er godkjent for pasienter ved proteinuri > 1 g/dag (0,75 g/g), vurderer DMP at SMR bør tilpasses den aktuelle populasjonen, ettersom dødeligheten varierer med grad av proteinuri.

For dialyse og transplantasjon, har CSL Vifor benyttet tall fra den svenske studien av Neovius et al. 2014 (17) som studerte mortalitet ved kronisk nyresykdom og nyreerstattende terapi (ikke IgAN-spesifikk). De medisinske fagekspertene forteller at dødeligheten ved IgAN er høyest ved dialyse.

DMP vurderer derfor at de innsendte tallene basert på Neovius et al. 2014 (17) (Tabell 18), ikke stemmer overens med forventede tall. DMP bemerker at CSL Vifor har benyttet HR relativ til nyresviktstadium 4+5 istedenfor mortalitets hazardratio (MHR) sammenlignet med den generelle kontrollpopulasjonen. Sammenlignet med den generelle kontrollpopulasjonen rapporterte Neovius og kollegaer MHR (95 % KI) (17):

Nyresviktstadium 4 og 5: 3,6 (3,2-4,0)

Transplanterte pasienter: 5,6 (3,5-8,9)

Peritonealdialyse: 9,2 (6,6-12,7)

Hemodialyse: 12,6 (10,8-14,6)

Generell nyresykdom er assosiert med betydelig økt komorbiditet og mortalitet sammenlignet med IgAN, og vi forventer derfor at SMR for generell nyresykdom vil være høyere enn for IgAN. Ettersom Neovius har benyttet en populasjon med generell nyresykdom, vurderer DMP at MHR fra Neovius et al. 2014 ikke er representative for IgAN-pasienter.

De medisinske fagekspertene mener at den norske studien av Knoop et al. 2013 er mer representativ for norsk klinisk praksis, fordi den presenterer SMR for ulike grader av proteinuri og nyresviktstadier i en norsk IgAN-populasjon. Fagekspertene vurderer at denne studien er tilstrekkelig representativ for dagens behandlingssituasjon, med unntak av nyre tilleggsbehandling med SGLT2-hemmere som ikke var tilgjengelig for pasientgruppen i studieperioden mellom 1988-2008. Bruk av SGLT2-hemmere ved nyresvikt ble først vanlig i klinisk praksis som følge av DAPA-CKD-studien som ble publisert i 2020 (18). DMP vurderer derfor at SGLT2-hemmere sannsynligvis heller ikke var særlig utbredt i studien av Jarrick et al. 2019 hvor pasientene ble fulgt frem til 2017. DMP vurderer at tilgjengeligheten av SGLT2-hemmere i behandling av IgAN sannsynligvis har bidratt til å forsinke endestadium nyresvikt og redusere dødelighet. Den norske registerstudien av Knoop og medarbeidere vil derfor kunne overestimere mortalitetsrisikoen sammenlignet med forventningen i norsk klinisk praksis, mens den svenske registerstudien av Jarrick og medarbeidere kan underestimere mortalitetsrisikoen ettersom den ikke skiller på proteinurinivåer, samt ikke skiller på nyresviktstadium 5, dialyse og transplantasjon.

Ettersom sparsentan antas å utøve sin effekt via proteinuri, vurderer DMP at det er viktig for den helseøkonomiske analysen å skille mellom ulik dødelighet ved ulike nivåer av proteinuri. Videre presenterer Knoop og medarbeidere SMR for de ulike helsestadiene pre-RRT, dialyse og transplantasjon.

DMP vurderer derfor at Knoop et al. 2013 (7) er best egnet som grunnlag for mortalitet ved IgAN i norsk klinisk praksis, og endrer til denne kilden i hovedanalysen. I en scenarioanalyse vises IKER ved bruk av Jarrick et al. 2019 (16). Jarrick og medarbeidere (16) rapporterte at SMR for nyresviktstadium 1-4 (som ikke står på dialyse eller er transplantert) var 1,11. CSL Vifor har endret SMR til 1,0. DMP velger å endre tilbake til tallet som ble rapportert i studien; 1,11. Videre rapporterer Jarrick og medarbeidere (16) en SMR for endestadium nyresvikt samlet som var 3,14 høyere dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen, definert i studien som nyresviktstadium 5, dialyse eller transplantasjon.

DMPs konklusjon om mortalitet

DMP endrer tall for mortalitet fra Jarrick et al. 2019 (16) kombinert med Neovius et al. 2014 (17) som benyttet i CSL Vifor sin grunnanalyse, til Knoop et al. 2013 (7). I scenarioanalyse legger DMP til grunn Jarrick et al. 2019 (16), uten bruk av Neovius et al. 2014. DMP endrer tallene for Jarrick et al. 2019 (16) til 1,11 for nyresviktstadium 1-4, og 3,14 for nyresviktstadium 5 (pre-RRT, dialyse og transplantasjon) som rapportert i studien. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.6.1.5 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes.

For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Tabell 19. Subgruppeanalyser av primærendepunktet i PROTECT-studien (prosent endring i UPCR fra studiestart til uke 36). PROTECT study prespecified interim analysis (PAS).

Subgroup classification		SPAR/IRB geometric LS mean percent change ratio (95% CI)	p interaction
By demographics			
Age, years	≤45	0.61 (0.48, 0.77)	0.14
	>45	0.57 (0.46, 0.70)	
Sex	Female	0.70 (0.53, 0.93)	0.01
	Male	0.56 (0.47, 0.67)	
Race	Asian	0.66 (0.51, 0.86)	0.29
	White	0.58 (0.48, 0.70)	
Geographic region	North America	0.43 (0.30, 0.61)	0.82
	Europe	0.63 (0.50, 0.78)	
	Asia Pacific	0.66 (0.50, 0.88)	
Baseline BMI, kg/m²	<27	0.64 (0.51, 0.81)	0.87
	≥27	0.54 (0.44, 0.67)	
By clinical characteristics (baseline eGFR and urine protein excretion)			
Screening randomisation strata, ml/min/1.73 m² (eGFR) and g/day (urine protein)	eGFR ≥30 to <60 and urine protein ≤1.75	0.62 (0.46, 0.84)	0.51
	eGFR ≥30 to <60 and urine protein >1.75	0.63 (0.49, 0.81)	
	eGFR ≥60 and urine protein ≤1.75	0.59 (0.41, 0.84)	
	eGFR ≥60 and urine protein >1.75	0.53 (0.37, 0.77)	
Baseline eGFR, ml/min/1.73 m²	<60	0.64 (0.53, 0.78)	0.03
	≥60 to <90	0.43 (0.33, 0.58)	
	≥90	0.84 (0.54, 1.31)	
Baseline urine protein, g/day	≤1.75	0.62 (0.49, 0.79)	0.23
	>1.75	0.56 (0.45, 0.68)	
By baseline IgAN and medical history			
Age at IgAN diagnosis, years	>18 to ≤40	0.61 (0.50, 0.74)	0.67
	>40	0.59 (0.48, 0.73)	
Kidney biopsy to time of informed consent, years	≤5	0.63 (0.51, 0.79)	0.77
	>5	0.52 (0.41, 0.65)	
History of hypertension	Yes	0.62 (0.52, 0.74)	0.37
	No	0.54 (0.39, 0.76)	
Baseline use of antihypertensives	Yes	0.58 (0.46, 0.73)	0.98
	No	0.61 (0.50, 0.75)	

† Percent change from baseline in UPCR at Week 36. **Notes:** UPCR is based on 24-hour urine samples; subgroup analyses used MMRM based on observed data while on treatment in the PAS. **Abbreviations:** BMI, body mass index; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; IRB, irbesartan; LS, least squares; MMRM, mixed model repeated measures; PAS, primary analysis set; SPAR, sparsentan; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio.

Reference: Heerspink, Radhakrishnan (19).

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene har ikke pekt ut noen aktuelle subgrupper for behandling med sparsentan.

Subgruppeanalyser av primærendepunktet UPCR i uke 36 viser ingen tydelige forskjeller i effekt mellom ulike grupper. DMP observerer en statistisk signifikant interaksjon som kan antyde en noe lavere effekt av sparsentan hos kvinner (Tabell 19). For primærendepunktet UPCR ved uke 36 påpekte EMA at pasienter med eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² og ≤ 18 år ved diagnosetidspunkt hadde en større reduksjon i UPCR, selv om gruppen ≤ 18 år ved diagnosetidspunkt kun bestod av 8 personer (10).

Subgruppeanalyser for sekundærendepunktet kronisk eGFR-slope viste en forskjell på tvers av proteinuri ved studiestart. Pasienter med proteinuri $\leq 1,75$ g/dag ved studiestart hadde en årlig kronisk eGFR-slope forskjell på 0,1 (-2,83 til 3,06) mL/min/1,73 m²/år (i favør av irbesartan), mens pasienter med en proteinuri $> 1,75$ g/dag ved studiestart hadde en årlig kronisk eGFR-slope forskjell på 2,0 (-0,56 til 4,47) mL/min/1,73 m²/år (i favør av sparsentan)(10). Subgruppeanalyser for sekundærendepunktet kronisk eGFR-slope ved studieslutt viste generelt en konsistent effekt på tvers av subgrupper, med unntak av en noe lavere effekt hos kvinner og pasienter fra Asia (14). Den lavere effekten observert hos kvinner skyldes sannsynligvis en mer langsom forverring på irbesartan enn hos menn (14).

DMP har ikke, basert på foreliggende data, identifisert noen undergrupper som det er grunn til å forvente at oppfyller prioriteringskriteriene på en annen måte enn totalpopulasjonen omfattet av markedsført indikasjon.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligst rapporterte bivirkningene for sparsentan er hypotensjon (10,8 %), hyperkalemi (9,6 %), svimmelhet (7,8 %) og perifert ødem (5,4 %). Den vanligste alvorlige bivirkningen er akutt nyreskade (0,9 %).

Ingen dødsfall ble observert i sparsentan-gruppen, og et dødsfall ble observert i irbesartan-gruppen.

I PROTECT-studien fikk 6 (3 %) i sparsentan-gruppen og 4 (2 %) i irbesartan-gruppen forhøyede levertransaminaser. Alle hendelsene var milde til moderate, asymptomatiske og reversible, og alternative forklaringer ble identifisert. Ingen viste kliniske tegn på leverskade. I sparsentan-gruppen ble behandlingen stoppet hos tre deltakere, mens to startet opp igjen uten nye forhøyelser. Ifølge pasientkortet for sparsentan skal leverfunksjon testes før og overvåkes under behandling med sparsentan, og pasienten bes ta kontakt med legen ved leverrelaterte symptomer.

Seponering

I løpet av den blindede studieperioden i PROTECT ble behandling stoppet hos 28 pasienter (14 %) i sparsentan-gruppen og hos 48 pasienter (24 %) i irbesartan-gruppen (12). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 103 (± 22) uker for pasienter som fikk sparsentan og 97 (± 29) uker for pasientene som fikk irbesartan (14). I løpet av den blindede studieperioden ble måldose (400 mg) oppnådd hos 192 (95 %) av pasientene som fikk sparsentan. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet på måldose for sparsentan var 85 (± 38) uker. I løpet av den blindede studieperioden ble måldose (300 mg) oppnådd hos 196 (97 %) av pasientene som fikk irbesartan. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet på måldose for irbesartan var 88 (± 34) uker.

Dosereduksjon

Dosereduksjon var nødvendig hos 34 (16,8 %) av pasientene som fikk sparsentan og hos 23 (11,4 %) av pasientene som fikk irbesartan (10).

Doseavbrudd

Totalt hadde 49 deltakere i sparsentan-gruppen og 36 deltakere i irbesartan-gruppen avbrudd i studiemedisinen, med en gjennomsnittlig avbruddsvarighet på $29,8 \pm 45,33$ dager for sparsentan og $25,9 \pm 33,13$ dager for irbesartan.

SPARTACUS

SPARTACUS-studien ([NCT05856760](#)) er en åpen, enarmet studie som undersøker sparsentan kombinert med SGLT2-hemmer. Resultater for uønskede hendelser fra en interimanalyse av sikkerhetsdata fra SPARTACUS, publisert i konferanseabstrakt av Ayoub og medarbeidere i 2025 (Kilde CSL Vifor), er vist i Tabell 20.

Tabell 20. Uønskede hendelser ved sparsentan kombinert med SGLT2-hemmer. Kilde: CSL Vifor.

Category	Sparsentan + SGLT2i (N=48) n (%)
Any TEAEs, n (%)	30 (63)
SPAR related	10 (21)
SGLT2i related	2 (4)
Any TEAE reported in >2 patients, n (%)	
Hypotension	7 (15)
Headache	4 (8)
Edema	4 (8)
Peripheral edema	4 (8)
Upper respiratory tract infection	4 (8)
Dizziness	3 (6)
Any severe TEAE, n (%)	2 (4)
Peripheral edema	1 (2)
Gout	1 (2)
Any serious AE, n (%)	4 (8)
Acute kidney injury*,†	1 (2)
Cerebrovascular accident	1 (2)
Chemical burn	1 (2)
Deep vein thrombosis	1 (2)
Osteoarthritis*	1 (2)
Any abnormal liver function test results $>3 \times$ ULN, n (%)‡	0 (0)
Any TEAE leading to SPAR discontinuation, n (%)	4§ (8)

*Reported in the same patient. †The incident of acute kidney injury was mild, deemed unrelated to SPAR or SGLT2i treatment, and was resolved after interruption of SPAR and SGLT2i. ‡Abnormal liver function test results met the following criteria: (1) new elevation in ALT or AST $>3 \times$ ULN with or without elevation of total serum bilirubin $>2 \times$ ULN and (2) 2-fold increase in ALT or AST above the baseline value in patients who had elevated values prior to taking study medication. §One patient each discontinued SPAR treatment due to a TEAE of vertigo, hypotension, peripheral edema, and Henoch-Schönlein purpura.

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SPAR, sparsentan; TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal.

Kilde: Konferanseabstrakt av Ayoub et al. 2025, CSL Vifor.

Innsendt helseøkonomisk modell

CSL Vifor har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. CSL Vifor har også inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.3.

Tabell 21. Uønskede hendelser hensyntatt i modellen. Kilde: CSL Vifor.

System Organ Class preferred term	Sparsentan (n=202) n (%)	Irbesartan (n=202) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	25 (12)	22 (11)
Nervous system disorders	27 (13)	17 (8)
Vascular disorders	25 (12)	14 (7)
Investigations	24 (12)	14 (7)
General disorders and administration site conditions	18 (9)	13 (6)
Gastrointestinal disorders	15 (7)	11 (5)
Renal and urinary disorders	13 (6)	9 (4)

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til sparsentan er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

EMA vurderer at sparsentan generelt ser ut til å være godt tolerert. Bivirkningene var stort sett milde til moderate, og reversible (10, 14),

Ifølge pasientkortet for sparsentan skal leverfunksjon testes før og overvåkes under behandling med sparsentan, og pasienten bes ta kontakt med legen ved leverrelaterte symptomer. Det er målt at 3% i sparsentan-gruppen og 2 % i irbesartan-gruppen fikk forhøyede levertransaminaser i PROTECT. Det er ikke inkludert ekstra kostnader eller nyttetap forbundet med dette i modellen.

DMP vurderer at det vil ha minimal innvirkning på resultater og godtar de modellerte bivirkningene.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som CSL Vifor.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet i PROTECT

Pasientene som deltok i PROTECT svarte på spørreskjema om livskvalitet, EQ-5D-5L, ved studiestart, uke 24, 48, 70, 94 og 110 i den blindede studieperioden. Alle pasienter som mottok minst 1 dose av randomisert terapi var inkludert i analysene.

Tabell 22. Endring i EQ-5D-5L fra studiestart til hver enkelt visitt. Kilde: CSL Vifor.

Domain	Week	LS mean change from baseline (95% CI)	
		Sparsentan	Irbesartan
Index score [†]	Week 24	0.0 (0.01, 0.02)	0.0 (0.00, 0.02)
	Week 48	0.0 (-0.01, 0.01)	0.0 (0.00, 0.02)
	Week 70	0.0 (-0.01, 0.01)	0.0 (-0.02, 0.01)
	Week 94	0.0 (-0.01, 0.01)	0.0 (-0.01, 0.01)
	Week 110	0.0 (-0.03, 0.01)	0.0 (-0.02, 0.02)
VAS	Week 24	3.1 (1.2, 5.0)	0.5 (-1.5, 2.5)
	Week 48	2.1 (0.5, 3.6)	2.1 (0.4, 3.8)
	Week 70	0.3 (-1.5, 2.2)	1.1 (-0.9, 3.1)
	Week 94	1.5 (-0.4, 3.3)	2.4 (0.4, 4.4)
	Week 110	1.1 (-0.5, 2.7)	1.3 (-0.5, 3.1)

[†] Index scores range between 1 (perfect health) and 0 (death [negative values are possible for health states considered worse than dead]) and VAS scores ranged from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health); [‡] Based on the German value set.

Abbreviations: CI, confidence interval; EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension, 5-level; FAS, full analysis set; LS, least squares; PRO, patient-reported outcome; VAS, visual analogue scale.

Reference: Travers Therapeutics (20), RTI Health Solutions (21).

Tabell 23. EQ-5D-5L fullføringsrater for hver behandlingsgruppe og visitter frem til uke 110. Kilde: CSL Vifor.

Visit	EQ-5D-5L, n/m (%)	
	Irbesartan (N = 202)	Sparsentan (N = 202)
Baseline	184/202 (91.1)	191/202 (94.6)
Week 24	141/184 (76.6)	162/190 (85.3)
Week 48	127/182 (69.8)	164/190 (86.3)
Week 70	132/180 (73.3)	161/190 (84.7)
Week 94	131/173 (75.7)	149/189 (78.8)
Week 110	107/172 (62.2)	144/189 (76.2)

Nyttevekter for ulike nyresviktstadier i PROTECT

Nyttevekter for ulike nyresviktstadier har CSL Vifor estimert ut ifra EQ-5D-5L data og den norske tariffen for beregning av indeksskår.

Estimatene ble beregnet ved hjelp av en mixed model for repeated measures (MMRM). Modellen forutsetter at manglende observasjoner er «missing at random» (MAR), det vil si at sannsynligheten for at en observasjon mangler avhenger av observerte data, som for eksempel verdi ved baseline, tidligere målinger eller behandlingstilholdighet, men ikke av den uobserverte verdien i seg selv. Videre forutsetter modellen at residualene er tilnærmet normalfordelte, og at gjentatte målinger innen samme

individ er korrelerte. For å håndtere denne korrelasjonen ble det benyttet en ustrukturert kovariansstruktur, som ikke legger føringer på et bestemt korrelasjonsmønster mellom måletidspunktene. Modellen innebærer også en antakelse om at pasienter som avbryter studien, ville ha fulgt utviklingen til den behandlingsgruppen de tilhørte dersom de hadde fortsatt i studien. I Tabell 24 presenteres de estimerte nyttevektene for de ulike stadiene av nyresykdom.

Tabell 24. Nyttevekter fra PROTECT fordelt på nyresviktstadier. Kilde: CSL Vifor.

CKD stage	Mean	SE	N
1 or 2	0.941	(0.0058)	158
3	0.936	(0.0048)	264
4	0.921	(0.0077)	76
5	0.915	(0.0278)	10

Manglende verdier ble ikke imputert før analysene. CSL Vifor opplyser at det er gjennomført sensitivitetsanalyser som ikke bygger på MAR-antakelsen, men resultatene fra disse analysene er ikke fremlagt for DMP.

Nyttevekter fra ekstern kilde

Få pasienter utviklet endestadium nyresvikt i studien og nyttevekter ved endestadium nyresvikt kunne derfor ikke beregnes basert på PROTECT. Nyttevekter for endestadium nyresvikt er derfor hentet fra ekstern kilde.

CSL Vifors systematiske litteratursøk for helserelatert livskvalitet ved IgAN (se kapittel 2.1 og Vedlegg 1) identifiserte ingen relevante studier. Det ble ikke utført et systematisk litteratursøk etter helserelatert livskvalitet ved endestadium nyresvikt ved generell nyresykdom (Vedlegg 1). CSL Vifor har istedenfor sett hen til NICE sine metodevurderinger og identifisert en systematisk litteraturstudie av Cooper og medarbeidere publisert i 2020 (22). Nyttevekter hentet fra Cooper et al. 2020 er vist i Tabell 25.

Tabell 25. Nyttevekter fordelt på nyresviktstadier hentet fra Cooper et al. 2020 (22). Kilde: CSL Vifor.

Health state	Mean	Standard error	QoL instrument and country
CKD1&2	0.850	0.08	EQ-5D-3L, UK value set
CKD3	0.800	0.08	EQ-5D-3L, UK value set
CKD4	0.740	0.06	EQ-5D-3L, US value set
CKD5, pre-RRT	0.730	0.06	EQ-5D-3L, UK value set
CKD5, dialysis average ^a	0.458		EQ-5D-3L, UK value set
CKD5, transplant	0.710	0.27	EQ-5D-3L, UK value set
CKD5, haemodialysis	0.440	0.32	EQ-5D-3L, UK value set
CKD5, peritoneal dialysis	0.530	0.34	EQ-5D-3L, UK value set

Notes: ^a values for dialysis are comprised of weighted average of peritoneal dialysis (20%) and haemodialysis (80%) based on proportions estimated by Norwegian clinical experts. (23)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; SE, standard error.

Nyttetap ved bivirkninger

Estimatene for nyttetap ved bivirkninger er ikke målt i PROTECT og er hentet fra Sullivan et al. (2011), som rapporterer EQ-5D-3L-baserte nyttefratrekk for ulike helsetilstander og hendelser. Nyttetapene har lite påvirkning på resultatet i den helseøkonomiske modellen, og DMP har derfor ikke validert disse nyttevektene.

Tabell 26. Oppsummering av nyttetap inkludert i den helseøkonomiske modellen. Kilde. CSL Vifor.

Adverse event disutility				
Metabolism and nutrition disorders	0.00	0.000	Sullivan et al. 2011 (24)	Sullivan et al. 2011 (24) provides a full catalogue of EQ-5D scores for all available adverse events.
Nervous system disorders	-0.07	0.007		
Vascular disorders	-0.10	0.010		
Investigations	0.00	0.000		
General disorders and administration site conditions	0.00	0.000		
Gastrointestinal disorders	-0.05	0.005		
Renal and urinary disorders	-0.10	0.010		

Innsendt helseøkonomisk modell

I CSL Vifors grunnanalyse var livskvalitetsdataene hentet fra Cooper et al. 2020 (22) anvendt i den helseøkonomiske modellen, som vist i Tabell 25.

På forespørsel fra DMP leverte CSL Vifor en ny grunnanalyse med nyttevekter for nyresviktstadium 1-5 fra PROTECT (Tabell 24) og med nyttevekter fra en ekstern kilde for helsestadiene dialyse og transplantasjon (Tabell 25).

Den innsendte helseøkonomiske modellen har 6 helsestadier hvor det er benyttet nyttevekter; CKD 1&2, 3, 4, pre-RRT, dialyse og transplantasjon. Modellen gir to muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Nyttevekter fra PROTECT for nyresviktstadium 1-5, kombinert med eksterne nyttevekter for dialyse og transplantasjon.
2. Nyttevekter kun basert på eksterne kilder.

Tabell 27. Nyttevekter inkludert i den helseøkonomiske modellen

CKD stadium	Alternativ 1 CSL Vifors grunnanalyse (ny)		Alternativ 2	
	Verdi	Kilde	Verdi	Kilde
CKD1&2	0.941	PROTECT	0.850	Jesky et al 2014
CKD3	0.936	PROTECT	0.800	Jesky et al 2014
CKD4	0.921	PROTECT	0.740	Jesky et al 2014
CKD5, pre-RRT	0.915	PROTECT	0.730	Lee et al. 2005
CKD5, dialyse	0,473*		0,473	Lee et al. 2005
Hemodialyse	0.440	Lee et al. 2005		
Peritonealdialyse	0.530	Lee et al. 2005		
CKD5, transplantasjon	0.710	Lee et al. 2005	0,710	Lee et al. 2005

CKD - chronic kidney disease; RRT - renal replacement therapy; SE -standard error.

* Vektet utifra forventet andel pasienter på hemodialyse (80 %) og peritonealdialyse (20 %) kombinert med nyttevekter for disse

Bivirkningene som er inkludert i modellen, er modellert som et engangs nyttetap i den første modellsyklusen og som vist i Tabell 21.

DMPs vurdering

Livskvalitet ble målt med det generiske instrumentet EQ-5D-5L i PROTECT, og norske tariffer ble benyttet, i henhold til DMPs retningslinjer. Studien samlet ikke data lenge nok til å estimere nyttevekter for transplantasjon og dialyse.

Resultatene fra de statistiske analysene viser at pasientenes livskvalitet faller ved senere nyresviktstadier, noe som indikerer mer alvorlig sykdom. Til tross for dette er det på gruppenivå målt minimale endringer i livskvalitet med EQ-5D-5L i studieperioden, og ingen forskjell i livskvalitet mellom sparsentan- og irbesartangruppen. Det er ikke oppgitt p-verdier for den estimerte livskvaliteten per nyresviktstadium. Dette gjør det vanskelig for DMP å vurdere den statistiske styrken av resultatene.

De medisinske fagekspertene forteller at livskvaliteten hos pasienter med IgAN hovedsakelig avhenger av graden av nyresykdom og hvilken behandling de mottar (eks. legemidler vs. dialyse), og ikke diagnosen som forårsaker nyresvikten. Mild nyresvikt er ofte asymptomatisk, og antas å ikke redusere den helserelaterte livskvaliteten. Fram mot nyresviktstadium 5 blir livskvaliteten lavere. Ved dialyse er livskvaliteten svært dårlig og pasientene er i hyppig kontakt med helsevesenet. Etter transplantasjon vil livskvaliteten vanligvis forbedres betydelig igjen. Alder og komorbiditeter har stor betydning for livskvaliteten. DMP vurderer at studievarigheten på to år kan være for kort til å fange opp en symptomgivende reduksjon i nyrefunksjon og dermed påvirke livskvalitet.

CSL Vifor har gitt en detaljert beskrivelse av den statistiske analysen (MMRM), inkludert modellspesifikasjon, parameterestimer og den estimerte kovariansmatrisen. Håndteringen av manglende data er også beskrevet og er i tråd med anbefalt praksis for likelihood-baserte mixed models. Det er imidlertid ikke fremlagt analyser som underbygger MAR-antakelsen eller undersøker om pasienter med manglende data skiller seg systematisk fra øvrige pasienter. Videre er det ikke presentert diagnostiske analyser av modellforutsetningene eller resultater fra sensitivitetsanalyser basert på alternative antakelser om manglende data. Dette medfører noe usikkerhet knyttet til robustheten av de estimerte nyttevektene.

Etter en samlet vurdering mener DMP at nyttevektene estimert basert på studiedata kan anvendes i denne metodevurderingen.

Ved modellstart er pasientene gjennomsnittlig 46 år. Nyttevektene fra PROTECT ved alle nyresviktstadier (0,941-0,915) er høyere enn gjennomsnittet for en norsk 46 åring fra den generelle befolkningen (0,846). DMP vurderer at høyere nyttevekter (bedre livskvalitet) enn normalbefolkningen ikke er plausibelt og nivåjusterer nyttevektene fra PROTECT til den generelle befolkningen med multiplikativ metode.

Tabell 28. Nyttevekter anvendt i DMPs hovedanalyse.

Nyresviktstadium	Verdi	Kilde
CKD1&2	0,846	PROTECT, justert til den generelle befolkningen.
CKD3	0,842	PROTECT, justert til den generelle befolkningen.
CKD4	0,828	PROTECT, justert til den generelle befolkningen.
CKD5, pre-RRT	0,823	PROTECT, justert til den generelle befolkningen.
CKD5, dialyse	0,711	Siriwardana et al. 2024
CKD5, transplantasjon	0,836	Li et al. 2017

Livskvaliteten estimert for pasientpopulasjonen i PROTECT ligger høyere enn det man ser hos andre pasienter med kronisk nyresykdom. En noe bedre livskvalitet er forventet ettersom pasienter med IgAN ofte er yngre og har mindre komorbiditeter enn pasienter som har kronisk nyresykdom av andre årsaker.

For helsestadiene dialyse og transplantasjon var det nødvendig med eksterne data. CSL Vifor identifiserte ingen relevante studier av livskvalitet ved IgAN (Se kapittel 2.1 og vedlegg 1). CSL Vifor oppgir å ha benyttet eksterne nyttevekter fra den systematiske reviewartikkelen av Cooper et al. 2020 (22). Litteratursøket i den systematiske oversiktsartikkelen av Cooper og medarbeidere ble utført i august 2019, og inkluderer kun studier som har benyttet EQ-5D-3L. CSL Vifor har imidlertid benyttet tall for dialyse og transplantasjon fra enkeltstudien Lee et al. 2005 (25), som er inkludert i den systematiske oversiktsartikkelen av Cooper og medarbeidere (22). Enkeltstudien Lee et al. 2005 (25) er en tverrsnittstudie av 416 pasienter i Sør-Wales som ventet på dialyse (n=34), var under dialysebehandling (PD=74, HD=99), eller som var transplantert (n=209). Data ble innhentet fra sykehusavdelingens database i 2002. Responsrate i studien var 33,3 %. Livskvalitet ble målt med EQ-5D-3L og britisk verdsett ble benyttet for å verdsette indeksskårene. Artikkelen beskriver ikke hvilken sykdomsgruppe pasientene tilhører, utover at de hadde endestadium nyresvikt.

DMP påpeker at det er stor forskjell i nyttevekter for nyresviktstadium 1-5 fra PROTECT sammenlignet med nyttevekter fra eksterne datakilder basert på EQ-5D-3L (Tabell 27). Ettersom EQ-5D-3L kun har tre svaralternativer for hvert domene, har nyttevekter basert på 3L en grovere inndeling med lavere varians og spredning sammenlignet med 5L. Å blande 3L og 5L, som er gjort i CSL Vifor sin oppdaterte grunnanalyse, vil derfor kunne gi misvisende resultater.

DMP vurderer derfor at nyttevektene for dialyse og transplantasjon som er hentet fra eksterne kilder og er benyttet i CSL Vifor sin innsendte dokumentasjon ikke er egnet til å belyse helserelatert livskvalitet i den aktuelle populasjonen.

DMP har utført et målrettet og forenklet søk for å identifisere egnede kilder til nyttevekter basert på EQ-5D-5L, i tråd med DMPs retningslinjer. Metode og resultatet av søket er beskrevet i vedlegg 2.

For pasienter på dialyse har DMP benyttet tall fra Siriwardana et al. 2024: 0,719 og -0,017 for hvert år med dialyse. DMP legger til grunn at pasientene står i 1,5 år på dialyse før transplantasjon (hentet fra Norsk nyreregister), og har beregnet en gjennomsnittlig nyttevekt for dialyse på $(0,719 + 0,702)/2 = 0,711$. Grunnet mangel på adekvate studier for å skille mellom nyttevekter for peritonealdialyse og hemodialyse, har DMP benyttet 0,711 for begge dialysetyper i den helseøkonomiske modellen.

For helsestadiet transplantasjon har DMP benyttet tall fra Li et al. 2017. Nyttevekten er beregnet ved å summere nyttevekten for populasjonen uten diabetes (0,782) og nyttegevinsten ved transplantasjon (+0,054), noe som gir en samlet nyttevekt på 0,836.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn nyttevektene fra PROTECT for nyresviktstadium 1-5 justert til den generelle befolkningen, kombinert med nyttevekter basert på EQ-5D-5L fra DMPs egne, målrettede litteratursøk for helsetilstandene dialyse og transplantasjon. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Tabellen under oppsummerer legemiddelkostnad for sparsentan (Filspari) og kandesartan (Candesartan Sandoz).

Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP, eller trinnpris, uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)	Kilde
Sparsentan (Filspari)	30 tabletter	400 mg	48 115	133 105	Legemiddelsøk
Kandesartan (Candesartan Sandoz)*	100 tabletter	32 mg	112,08	93	Legemiddelsøk

*Trinnpris

CSL Vifor har lagt til grunn at for pasienter som dør underveis i behandlingen, vil det påløpe kostnader for hele den siste pakningen som er utlevert.

DMPs vurdering

Legemiddelprisene i CSL Vifor sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. DMP legger imidlertid til grunn trinnpris (uten mva.) der dette foreligger. DMP retter kostnad for kandesartan til NOK 112,08 per pakning.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn samme kostnad for sparsentan som CSL Vifor, men endrer til trinnpris for kandesartan.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

CSL Vifor legger til grunn samtidig behandling med SGLT2-hemmere. I tillegg er et takrolimus-mykofenolat-regime inkludert i transplantasjonshelsetilstanden.

Tabell 30. Kostnader relatert til samtidig behandling. Kilde: Legemiddelsøk.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Empagliflozin (Jardiance)/ Dapagliflozin (Forxiga)	90/ 98 tabletter	10 mg	1 146*
Takrolimus (Advagraf)	50 kapsler	5 mg	3098
Mykofenolatmofetil (CellCept)	100 kapsler	250 mg	334

*Trinnpris

DMPs vurdering

Kostnaden for legemidler til samtidig bruk inngår i både intervensjon- og komparatorarmen og har liten innvirkning på IKER. DMP har derfor ikke vurdert dette inngående. Det foreligger fremforhandlede priser (RHF-AUP) på takrolimus og mykofenolatmofetil.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn det samme som CSL Vifor.

3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kildene for kostnader forbundet med uønskede hendelser er basert på Helsedirektoratets DRG vektor og enhetskostnad fra 2024. De legges til i modellen per uønskede hendelse, som et engangsbeløp ved modellstart.

Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt helseøkonomisk modell)

	Total kostnad (NOK)
Sparsentan	16 173
Kandesartan	11 568

DMPs vurdering

Kostnaden for behandling av uønskede hendelser er i størrelsesorden liten, og av liten betydning på IKER. DMP har derfor ikke vurdert disse inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som CSL Vifor.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

I den helseøkonomiske modellen er det mulig velge mellom to ulike måter å beregne kostnader forbundet med helsetilstander på. Metodikken som er lagt til grunn i CSL Vifors grunnanalyse baserer seg på kostnader hentet fra britiske data og IQVIA rapport fra 2024 (26). Det andre alternativet er å beregne alle kostnader forbundet med antall hendelser i hvert helsestadium, dette alternativet baserer seg i hovedsak på input fra kliniske eksperter som CSL Vifor har konferert og norske kostnadsdatabaser som DRG-systemet og DMPs enhetskostnadsdatabase. DMP vurderer at det siste alternativet er det mest relevante å bruke i en modell som skal være tilpasset norske forhold og norsk klinisk praksis. Derfor vil vi videre kun gjennomgå kostnadene som er brukt i CSL Vifors grunnanalyse på et overordnet nivå (kapittel 3.7.4.1), men gjennomgå kostnadene forbundet med hvert helsestadium grundigere (kapittel 3.7.4.2, 3.7.4.3 og 3.7.4.4).

Innsendt dokumentasjon

3.7.4.1 Kostnader forbundet med nyresviktstadium hentet fra IQVIA rapport

I CSL Vifors grunnanalyse er kostnader for de ulike nyresvikt- og proteinurigruppene hentet fra en studie av helseressursbruk (HCRU) blant pasienter med IgAN, der ressursbruken ble verdsatt ved hjelp av kostnadsdata fra National Health Service (NHS) for regnskapsåret 2021/22. Alle kostnader er omregnet til norske kroner (NOK) og prisjustert til 2024-nivå.

Tabell 32. Kostnader for nyresviktstadier og UPCR-kategorier lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.

	<0.44 g/g	0.44-<0.48 g/g	0.88-<1.76 g/g	≥1.76 g/g	Kilde
CKD1/2					IQVIA, 2024
CKD3					IQVIA, 2024
CKD4					IQVIA, 2024
CKD5 (pre-RRT)					IQVIA, 2024

CKD - chronic kidney disease; RRT - renal replacement therapy.

3.7.4.2 Kostnader forbundet med nyresviktstadium beregnet ut ifra antall hendelser per helsestadium

Med den alternative måten, som DMP foretrekker for best tilpasning til norsk klinisk praksis, beregnes en total årlig kostnad for hvert helsestadium ut ifra antall hendelser per helsestadium og kostnader forbundet med disse hendelsene (se Tabell 33). Kostnadene er basert på DRG-systemet og DMPs enhetskostnadsdatabase.

Tabell 33. Antall hendelser og total årlig kostnad per helsestadium i CSL Vifor grunnanalyse.

Helsestadium	Poliklinisk kontroll per år	Innleggelser per år	Antall dager per innleggelse	Blodprøver	Total årlig kostnad (NOK)
CKD 1 og 2	4	2	1	2	48 570
CKD 3	5	2	1	2	49 782
CKD 4	9	4	2	4	181 884
Pre-RRT	9	4	3	4	265 416
Dialyse PD	7	4	2	4	264 535
Dialyse HD	7	4	2	4	264 535
Transplantasjon	6	1	3	4	112 599

3.7.4.3 Kostnader forbundet med dialyse

Årlige dialysekostnader er hentet fra en dialyserapport fra FHI fra 2013 og justert til prisnivået for 2024 (27). Andelen pasienter som benytter de respektive dialysetypene (sykehus, satellitt, hjemmedialyse og peritonealdialyse) er basert på informasjon fra en norsk klinisk ekspert som CSL Vifor selv har konferert med.

Tabell 34. Behandlingskostnad ved dialyse lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.

Dialysis type	Annual cost	% of cohort	Kilde
Dialysis - Hospital	1 338 694 NOK	64	Pike et al. 2013; KOL input
Dialysis - Satellite	1 358 029 NOK	11	Pike et al. 2013; KOL input
Dialysis - Home	1 226 414 NOK	5	Pike et al. 2013; KOL input
Peritoneal dialysis	874 428 NOK	20	Pike et al. 2013; KOL input

KOL - key opinion leader

I tillegg til behandlingskostnadene ble ytterligere bruk av helseressurser inkludert, som representerer kostnader knyttet til primær- og spesialisthelsetjenesten, slik som polikliniske og spesialistbesøk, sykehusinnleggelser og blodprøver. Disse kostnadene er presentert i tabellen nedenfor.

Tabell 35. Andre dialysekostnader lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.

Ressursbruk	Enhetskostnad	Årlig frekvens	Kilde
Outpatient visit	374 NOK	7	DMP Enhetskostnadsdatabase, Legebesøk – Allmenn; KOL input
Blood tests	140 NOK	4	DMP Enhetskostnadsdatabase, Blodprøve; KOL input
Nephrologist visit	821 NOK	8	DMP Enhetskostnadsdatabase, Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin); KOL input
Hospitalisation	20 883 NOK	4 (2 days each)	DMP Enhetskostnadsdatabase, Liggedøgn - Generelt; KOL input
Hospitalisation – specialist care	58 483 NOK	1.5 (1 day each)	DMP Enhetskostnadsdatabase, Liggedøgn - Intensivdøgn; KOL input

KOL - key opinion leader

Totalt ble de årlige kostnadene for dialyse beregnet til å være 1 506 889 NOK, tilsvarende en sykluskostnad på 346 554 NOK.

3.7.4.4 Kostnader forbundet med transplantasjon

For transplanterte pasienter er kostnadene beregnet på tilsvarende måte som for pasienter i dialyse (se kapittel 3.7.4.2), men inkluderer i tillegg immunsuppressiv behandling med takrolimus.

Nyretransplantasjon medfører også kostnader knyttet til selve transplantasjonsprosedyren. Disse kostnadene anvendes som en engangskostnad ved overgang til transplantasjonstilstanden.

Kostnadene inkludert for transplanterte pasienter er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Kostnader ved transplantasjon lagt til grunn i CSL Vifor grunnanalyse.

Ressursbruk	Enhetskostnad	Årlig frekvens	Kilde
Maintenance costs			
Immunosuppressive therapy - Tacrolimus	61 NOK	5 mg per day	www.legemiddelsok.no, Advagraf, 50 x 5 mg, L04AD02, Takrolimus
Immunosuppressive therapy - Mycophenolate mofetil	20 NOK	1500 mg per day	www.legemiddelsok.no, CellCept, 100 x 250 mg, L04AA06, Mykofenolatmofetil
Outpatient visit	374 NOK	6	DMP Enhetskostnadsdatabase, Legebesøk – Allmenn; KOL input
Blood test	140 NOK	4	DMP Enhetskostnadsdatabase, Blodprøve; KOL input
Nephrology visit	821 NOK	4	DMP Enhetskostnadsdatabase, Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin) ; KOL input
Hospitalisation	20 883 NOK	1 (3 days each)	DMP Enhetskostnadsdatabase, Liggedøgn - Generelt; KOL input
Hospitalisation – specialist care	58 484 NOK	0.75 (1 day each)	DMP Enhetskostnadsdatabase, Liggedøgn - Intensivdøgn; KOL input
Procedural cost			
Transplantation procedure cost	682 463 NOK	NA	DRG masterliste 2024. DRG code 302

Abbreviations: KOL: key opinion leader

DMPs vurdering

DMP legger til grunn de samme kostnadene som CSL Vifor, basert på DRG systemet og DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMP har bedt de rekrutterte medisinske fagekspertene om å anslå antall polikliniske kontroller og innleggelser per helsestadium per år i norsk klinisk praksis, se Tabell 37.

Tabell 37. Antall hendelser per helsestadium basert på innspill fra medisinsk fagekspert.

Helsestadium	Poliklinisk kontroll per år	Innleggelser per år
CKD 1 og 2	1-2	0
CKD 3	2-4	0-1
CKD 4	2-4	0-2
Pre-RRT	4-12	1-3
Dialyse PD	4-8	1-2
Dialyse HD	12	4
Transplantasjon (år 1)	12	2-4
Transplantasjon (år 2 +)	4	0-1

Basert på innspill fra medisinske fageksperter har DMP justert hyppigheten av hendelser (se Tabell 38).

Tabell 38. Antall hendelser lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.

Helsestadium	Poliklinisk kontroll per år	Innleggelser per år	Antall dager	Blodprøver	Totalkostnad per år (NOK)
CKD 1 og 2	1,5	0	0	2	2 098
CKD 3	3	0,5	1	2	14 777
CKD 4	3	1	2	4	46 800
Pre-RRT	8	2	3	4	137 230
Dialyse PD	6	1,5	2	4	72 021
Dialyse HD	12	4	2	4	178 680
Transplantasjon *	7	3	3	4	194 409

* Vektet fra antall kontroller per år for transplantasjon år 1 og år 2+ (Tabell 37).

Dialyse

Ved peritonealdialyse (PD), er denne behandlingsformen rammetfinansiert og ikke underlagt innsatsstyrt finansiering. Det er derfor ikke hensiktsmessig å anvende DRG-systemet for å beregne kostnaden for PD. Ifølge en metodevurdering utført av Folkehelseinstituttet (FHI) i 2014, som benyttes i firmaets innsendte data, er kostnadene knyttet til PD estimert til å være 35 % lavere enn kostnadene for dialyse på sykehus. Basert på dette legger DMP til grunn at kostnaden for PD utgjør 65 % av kostnaden for dialyse på sykehus, noe som gir en årlig kostnad på 559 994 NOK.

Tabell 39. Oversikt over dialyserelaterte kostnader og parametre i DMP sin hovedanalyse.

Parametere og beregning av dialysekostnader	
ISF-basert enhetskostnad 2025	54 412 NOK
Dialyse (DRG 301)	
DRG vekt	0,101
Kostnad per hendelse	5 495,61 NOK
Hendelser per år	156
Årlig dialysekostnad	857 315,5 NOK

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP vurderer CSL Vifor sine implementerte kostnader er i tråd med DRG systemet for nyresviktstadium 1-5, men har justert antall hendelser basert på innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget. For helsestadiet dialyse justerer DMP kostnadene i tråd med en rapport fra FHI. Se kapittel 4 for påvirkning på IKER.

3.7.5 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

I CSL Vifor sin grunnanalyse er det lagt til kostnad for pasientreise ved polikliniske besøk og sykehusinnleggelser. Denne reisekostnaden legges ikke til dialyse- og transplantasjonshelsestadiene, ettersom de allerede er inkludert i FHIs beregninger av kostnader ved dialyse og transplantasjon. I tillegg er kostnader for livets slutfase inkludert i modellen. Begge er hentet fra DMP-enhetskostnadsdatabasen.

DMPs vurdering

DMP vurderer at disse kostnadene er inkludert i henhold til retningslinjene for metodevurdering.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som CSL Vifor.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 40. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Sparsentan	Kandesartan	Differanse
Totale kostnader (NOK)	13 128 898	12 286 569	842 329
Totale QALYs	15,59	14,61	0,98
Totale leveår	21,07	20,95	0,11
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	859 767		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	7 377 209		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse med følgende endringer:

- Alder ved modellstart (se kapittel. 3.3)
- Fordeling av pasienter i endestadium nyresvikt (se kapittel. 3.3)
- Stoppregel fjernet (se kap. 3.4)
- Overgangssannsynligheter mellom nyresviktstadier (se kapittel 3.6.1.2)
- Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt (se kapittel 3.6.1.3)
- Dødelighet (se kapittel 3.6.1.4)
- Nyttevekter justert til generell befolkning ved multiplikativ metode (kapittel 3.6.3)
- Nyttevekter for dialyse og transplantasjon (se kapittel 3.6.3)
- Kostnader i helsestadiene (se kapittel 3.7)

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i CSL Vifor sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 41. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i CSL Vifor sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	CSL Vifor sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i CSL Vifor sin grunnanalyse				859 767
Alder ved modelloppstart	37	46	3.3	1 043 532 (+ 183 765)
Stoppregel	Pasienter stopper behandling dersom de ved uke 36 ikke oppnår UPCR < 0,88 g/g eller > 30 % reduksjon i UPCR	Pasienter fortsetter behandling frem til uakseptable bivirkninger, eller endestadium nyresvikt	3.4	2 598 948 (+ 1 739 181)
Nyresviktstadium 1-5 overgangssannsynligheter	Kilde: RaDaR	Kilde: PROTECT (alle sykluser)	3.6.1.2	1 594 426 (+ 734 659)
Fordeling av pasienter i endestadium nyresvikt	Pre-RRT: 86 % Dialyse: 11,93 % Transplantasjon: 2,06 % Kilde: KOL estimate	Pre-RRT: 44 % Dialyse: 44 % Transplantasjon: 12 % Kilde: Norsk nyreregister.	3.6.1.3	765 613 (- 94 154)
Fordeling av dialyse	HD: 64 % SD: 11 % Home: 5 % PD: 20 % Kilde: KOL	HD: 63 % PD: 37 % Kilde: Norsk nyreregister	3.6.1.3	997 517 (+ 137 750)
Overgangssannsynligheter ved endestadium nyresvikt	KOL estimat og Sugrue et al 2019	Norsk nyreregister + medisinske fageksperter	3.6.1.3	2 812 047 (+ 1 952 280)
Kilde for dødelighet	Jarrick et al. 2019 + Neovius et al. 2014	Knoop et al. 2013	3.6.1.4	1 090 277 (+ 230 510)
Kilde nyttevekter	PROTECT nyresviktstadium 1-5, Lee et al 2005 for dialyse og transplantasjon	PROTECT justert til den generelle befolkningen med multiplikativ metode + Siriwardana et al. 2024 for dialyse og Li et al 2017 for transplantasjon	3.6.3	3 149 452 (+ 2 289 685)
Kostnader per helsestadium	Kostnader fra IQVIA rapport	Detaljert kostnadsberegning	3.7	1 751 855 (+ 892 088)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 42. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Sparsentan	Kandesartan	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 500 889	2 687 155	3 813 734
Totale QALYs	13,98	13,64	0,34
Totale leveår	17,44	17,06	0,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	11 339 659		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	10 077 055		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

DMP belyser usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om sparsentan skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres en plausibel scenarioanalyse knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er det scenarioet som representerer godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 43: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				11 339 659	7,7
1	Kilde til dødelighet	Knoop et al. 2013	Jarrick et al. 2019 (med DMPs rettelser beskrevet i kapittel 3.6.1.4)	13 634 469 (+2 294 810)	5,6 (- 2,1)
2	Overgangssannsynlighet fra dialyse til transplantasjon	Pasientene står på dialyse i 1,5 år før transplantasjon, 7,7 % per syklus	Pasientene står på dialyse i 2 år før transplantasjon, 5,8 % per syklus	10 355 552 (- 984 107)	8,0 (+0,3)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. Endring av ekstern kilde for dødelighet

I Knoop et al. 2013, som DMP har lagt til grunn i hovedanalysen, er dialyse forbundet med høy dødelighet. Samtidig er dialyse forbundet med høye kostnader og tap av livskvalitet. Ved høyere mortalitet i dialyse blir totalkostnaden derfor lavere. Forsinket tid til dialyse med sparsentan gir derfor stor gevinst både i QALYs og kostnader. Med Jarrick et al. 2019 overlever pasientene lengre tid i dialyse. Dermed blir gevinsten av å forsinke progresjon med sparsentan mindre, samtidig som pasientene akkumulerer flere dialysekostnader over tid.

Endring til Jarrick et al. 2019 gir derfor høyere IKER i vår analyse: både inkrementelle kostnader og QALY-gevinster reduseres sammenlignet med Knoop, men QALY-gevinsten reduseres relativt mer enn kostnadene.

2. Endring av overgangssannsynlighet fra dialyse til transplantasjon

I DMP sitt hovedscenario har DMP lagt til grunn at 7,7 % av pasientene som står på dialyse blir transplantert per syklus basert på de medisinske fagekspertene sine innspill om at tid på dialyse er kortere for IgAN-populasjonen sammenlignet med generell nyresykdom (se kapittel 3.6.1.3). Når DMP legger til grunn at overgangssannsynligheten fra dialyse til transplantasjon er 5,8 % per syklus, i samsvar med hele den nyresyke populasjonen i Norsk nyreregister, reduseres IKER med 984 107 og APT øker med 0,3.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med kandesartan.

Tabell 44. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	46
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	30,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	22,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 – 8 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for sparsentan sammenlignet med kandesartan, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

11,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

10,1 millioner NOK per vunnet leveår.

IKER i DMPs hovedanalyse skiller seg vesentlig fra IKER i CSL Vifor sin grunnanalyse. DMPs endringer medfører en lavere QALY-gevinst ved behandling med sparsentan sammenlignet med komparator, lavere total kostnader, men betydelig økte merkostnader av sparsentan sammenlignet med komparator.

Kostnader

Totalkostnaden for et behandlingsløp med både sparsentan og komparator er betydelig høyere i CSL Vifors grunnanalyse sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

Pasientene i komparatorarmen får behov for dialyse tidligere og oftere enn pasientene i sparsentanarmen. I norsk klinisk praksis er tiden til transplantasjon relativt kort ved endestadium nyresvikt, og mange IgAN-pasienter får transplantasjon før oppstart av dialyse (preemptiv transplantasjon). DMP har endret modellering av endestadium nyresvikt som gjør tiden i dialyse kortere. Dialyse er en ressurskrevende behandling. DMP har justert priser for dialyse for å reflektere norsk ressursbruk. DMP har i tillegg økt andel pasienter som benytter peritonealdialyse i henhold til fordelingen som er rapportert av Norsk nyreregister. Peritonealdialyse er mindre ressurskrevende enn hemodialyse.

DMP modellerer progresjon gjennom nyresviktstadiene basert på studiedata fra PROTECT istedenfor fra eksterne kilder. Dette medfører at det tar lengre tid før pasientene når nyresviktstadium 5 og får behov for dialyse og transplantasjon. I nyresviktstadium 1-5, før oppstart av dialyse, er kostnaden for sparsentan høy, mens kostnaden for komparator er svært lav. Basert på innspill fra de medisinske fageksperterne legger ikke DMP til grunn den foreslåtte stoppregelen fra CSL Vifor.

Summert har kortere tid i dialyse, lavere dialysekostnader, og mer bruk av mindre ressurskrevende dialyseform størst innvirkning på hvorfor totalkostnaden i DMPs hovedanalyse er lavere enn i CSL Vifors grunnanalyse. Dette påvirker begge behandlingsarmer, men gir størst prosentvis nedgang for komparatorarmen. For sparsentanarmen medfører fjerning av stoppregelen at totalkostnadene øker fordi legemiddelkostnaden for sparsentan fortsetter å løpe frem til pasienten avslutter behandlingen på grunn av uakseptable bivirkninger (seponeringsrate 7,08 % per år) eller til pasienten når nyresviktstadium 5. Ettersom legemiddelkostnaden for sparsentan er høy, behandlingen langvarig, og pasientene relativt unge ved behandlingsstart, gir dette vesentlig økte kostnader for sparsentan sammenlignet med komparator i DMPs hovedanalyse, sammenlignet med CSL Vifor sin grunnanalyse hvor totalkostnaden for sparsentan vs. komparator er mer lik.

Nytte

Totale QALY for både sparsentan og komparator er høyere i CSL Vifor sin grunnanalyse sammenlignet med DMPs hovedanalyse. I CSL Vifor sin grunnanalyse kombineres nyttevekter fra PROTECT for nyresviktstadium 1-5 med nyttevekter fra litteraturen for dialyse og transplantasjon. Nyttevektene fra PROTECT er høyere enn i generell befolkning, noe som gjør det fordelaktig å bli værende i nyresviktstadium 1-5, mens nyttevektene for dialyse og transplantasjon er vurdert å være for lave. Når DMP justerer nyttevektene fra PROTECT til den generelle befolkningen, i tråd med retningslinjene, blir nyttevektene for nyresviktstadium 1-5 noe lavere. Samtidig medfører DMPs bruk av mer plausible eksterne kilder at nyttevekter for dialyse og transplantasjon blir høyere. Samlet gjør dette at nyttetapet

ved progresjon til dialyse og transplantasjon blir mindre, og at nyttegevinsten av sparsentan sammenlignet med komparator reduseres.

Lenger tid i nyresviktstadium 1-4 i DMPs hovedanalyse gir dermed høye kostnader for sparsentan kombinert med et minimalt nyttetap. Dialyse gir både høye kostnader og stort tap av livskvalitet, men i DMPs hovedanalyse er det færre pasienter som progredierer til dialyse, samtidig som at pasientene er i dialyse i en kortere periode, sammenlignet med i CSL Vifors grunnanalyse.

DMP har utført en scenarioanalyse for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Ved bruk av Jarrick et al. 2019 som ekstern kilde for dødelighet øker IKER med omtrent 2,3 millioner NOK, mens APT reduseres.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med sparsentan (Filspari) ved IgAN i Norge

Ifølge de medisinske fagekspertene, diagnostiseres IgAN-pasienter ved hjelp av nyrebiopsi som rapporteres inn til Norsk nyreregister. Insidensen av IgAN anslås til ca. 100 nye pasienter per år, og prevalensen til totalt 2 000-3000 pasienter i Norge i dag. Pasienter med mild sykdom eller lav risiko for progresjon, blir imidlertid ofte ikke biopsert. Dette skyldes at en IgAN diagnose ved mild sykdom per i dag ikke har noen praktisk konsekvens for behandling ettersom standarbehandlingen er lik uavhengig av årsaken til nyresvikten. Økt tilgang på målrettede behandlinger for IgAN vil kunne motivere biopsi og sikker diagnose. Forekomst av nye pasienter som diagnostiseres med IgAN per år kan derfor øke de neste årene.

Fagekspertene anslår at de aller fleste IgAN-pasientene behandles med RAS- og/eller SGLT2-hemmer per i dag. Unntak kan gjelde pasienter med veldig mild sykdom eller lav risiko for progresjon, eller eldre pasienter, der man antar at behandling ikke har noen konsekvens. De medisinske fagekspertene forteller at det finnes begrensede data som angir eksakte andeler av IgAN-pasienter som oppnår proteinuri < 0,5 g/døgn eller < 1,0 g/døgn med optimal støtteterapi. I STOP-IgAN-studien, der pasienter gjennomgikk 6 måneders systematisk optimalisert støtteterapi (inkludert maksimal RAS-hemming, blodtrykkskontroll og livsstilstiltak), oppnådde kun 35 % proteinuri < 0,75 g/døgn, mens 65 % hadde vedvarende proteinuri $\geq$ 0,75 g/døgn (28). Tillegg av SGLT2-hemmer gir en moderat ytterligere proteinurireduksjon (ca. 26 % i subanalysen av IgAN-pasienter i DAPA-CKD-studien (29)). De medisinske fagekspertene vurderer derfor at en betydelig andel IgAN-pasienter vil ha utilstrekkelig effekt av RAS- og SGLT2-hemmere og dermed være aktuelle for videre behandling. De medisinske fagekspertene anslår at mellom 30 og 50 % av de man biopserer ikke har god nok effekt av RAS-blokade og vil være aktuelle for sparsentan (Filspari).

Basert på anslått prevalens (2000–3000 IgAN-pasienter i Norge) og at omtrent 30–50 % av pasientene har vedvarende proteinuri $\geq$ 1,0 g/døgn til tross for RAS- og eventuelt SGLT2-hemmere, kan anslagsvis 600–1500 pasienter være aktuelle for behandling med sparsentan (Filspari) ved en eventuell innføring.

For påfølgende år, gitt rundt 100 nydiagnostiserte årlig, og tilsvarende andel med vedvarende høy proteinuri, anslås 30–50 nye pasienter per år å kunne være aktuelle for sparsentan (Filspari).

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 600-1500 pasienter får behandling med sparsentan (Filspari) det første året dersom sparsentan (Filspari) innføres, etterfulgt av 45 nye pasienter de påfølgende år. Se Tabell 45 for laveste anslag og Tabell 46 for høyeste anslag.

Dette er et betraktelig høyere anslag enn det CSL Vifor har antatt. CSL Vifor estimerer at [REDACTED] pasienter har IgAN i Norge. De har lagt til grunn at sparsentan (Filspari) i hovedsak vil tas i bruk hos pasienter som bytter behandling fra RAS-hemmere, og ikke hos behandlingsnaive pasienter. CSL Vifor antar at opptaket av sparsentan (Filspari) vil skje gradvis og at det i år 5 vil være [REDACTED] pasienter som mottar behandling med sparsentan (Filspari).

Tabell 45. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. Laveste anslag

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med sparsentan (Filspari) dersom sparsentan (Filspari) blir innført	150	323	690	735	780
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kandesartan, dersom sparsentan (Filspari) blir innført	450	322	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kandesartan, dersom sparsentan (Filspari) IKKE blir innført	600	645	690	735	780

Tabell 46. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. Høyeste anslag

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med sparsentan (Filspari) dersom sparsentan (Filspari) blir innført	375	773	1590	1635	1680
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kandesartan, dersom sparsentan (Filspari) blir innført	1125	773	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kandesartan, dersom sparsentan (Filspari) IKKE blir innført	1500	1545	1590	1635	1680

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 47. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Filspari og kandesartan. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Sparsentan (Filspari)	641 900	592 565	545 235	501 199	460 394
Kandesartan	462	452	438	423	408

5.3 Budsjettkonsekvenser

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 45 og Tabell 46 i kapittel 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 47 i kapitel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i et intervall i millioner NOK som representerer det laveste og det høyeste pasientanslaget.

Tabell 48. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av sparsentan til behandling av IgAN (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Laveste til høyeste anslag pasienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Sparsentan (Filspari) blir innført	96-241	290-703	716-1 684	1 132-2 601	1 543-3 475
Sparsentan blir ikke innført	0,3-0,7	0,6-1,4	0,9-2,1	1,2-2,8	1,5-3,5
Budsjettvirkning av anbefaling	96-241	289-703	715-1 683	1 131-2 600	1 542-3 473

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 1 542 millioner NOK (laveste anslag) til 3 473 millioner NOK (høyeste anslag) i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

I dette kapittelet beregnes budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten, uten å hensynta legemiddelkostnader. Behandling med sparsentan antas å redusere annen ressursbruk i sykehusene, for eksempel tid på dialyse og andre ikke-medikamentelle utgifter.

Tabell 49. Gjennomsnittlige kostnader for spesialisthelsetjenesten per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Filspari og kandesartan. Ekskludert legemiddelkostnader (NOK, udiskontert).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Sparsentan (Filspari)	32 645	25 889	35 521	44 612	53 094
Kandesartan	30 066	36 746	56 372	74 111	89 295

De estimerte budsjettvirkningene i spesialisthelsetjenesten (utenom legemiddelkostnader) ved innføring av metoden er presentert i et intervall i millioner NOK, som representerer det laveste og høyeste pasientanslaget.

Tabell 50. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett ekskludert legemiddelkostnader av innføring av sparsentan til behandling av IgAN (millioner NOK, udiskonterte). Laveste – høyeste anslag pasienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Sparsentan (Filspari) blir innført	18-46	41-99	73-177	112-266	155-366
Sparsentan (Filspari) blir ikke innført	18-45	41-102	78-189	128-306	191-449
Budsjettvirkning av anbefaling	0,4 til 1	-0,8 til -21	-4,8 til -12	-17 til -40	-35 til -83

Budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten, ekskludert legemiddelkostnader, er estimert til en besparelse på mellom NOK 35 og 83 millioner i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene for spesialisthelsetjenesten, ekskludert legemiddelkostnader er svært usikre og forenklede.

Referanser

1. Rovin BH, Barratt J, Cook HT, Noronha IL, Reich HN, Suzuki Y, et al. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4s):S1-s71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.04.004>
2. UpToDate. IgA nephropathy: Pathogenesis2025 24.04.2026. Available from: https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-pathogenesis?search=iga%20nephropathy&topicRef=3112&source=see_link.
3. Norsk nyreregister. Årsrapport 2024. 2025. https://files.nyreregister.no/rapporter/AARSRAPPORT_NNR_2024.pdf
4. Norsk nyreregister. Årsrapport 2023. 2024. https://files.nyreregister.no/rapporter/AARSRAPPORT_NNR_2023.pdf
5. Faucon AL, Lando S, Chrysostomou C, Wijkström J, Lundberg S, Bellocco R, et al. Primary glomerular diseases and long-term adverse health outcomes: A nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2025;297(1):22-35. <https://doi.org/10.1111/joim.20024>
6. Rivedal M, Nordbø OP, Haaskjold YL, Bjørneklett R, Knoop T, Eikrem Ø. Lifetime progression of IgA nephropathy: a retrospective cohort study with extended long-term follow-up. *BMC Nephrol.* 2025;26(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-03958-y>
7. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisæter AV, Bjørneklett R. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):883-90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.04.019>
8. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, Bugnazet M, Malvezzi P, Muhsin SA, et al. Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1247-55. <https://doi.org/10.2215/cjn.00910121>
9. EMA. Filspari: Preparatomtale.2025 03.06.2026. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/filspari-epar-product-information_no.pdf.
10. EMA. Public assessment report - Filspari.2024 27.04.2026. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Baxter G, Ramirez de Arellano A, Edmonds T. Sparsentan for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy: An Innovative Concept for Economic Modelling. *J Clin Med.* 2026;15(11). <https://doi.org/10.3390/jcm15114201>
12. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(6):727-38. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000135>
13. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4)
14. EMA. Public assessment report - variation - Filspari.2025 06.05.2026. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/filspari-h-c-005783-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. 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. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00835-z>
16. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero JJ, Höijer J, Bottai M, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(5):866-76. <https://doi.org/10.1681/asn.2018101017>
17. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004251>
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
19. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401:1584-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00569-X)
20. Travere Therapeutics. PROTECT: Full Double-Blind Confirmatory Analysis Clinical Study Report. Data on file. 2024.
21. RTI Health Solutions. Patient-Reported Outcomes From PROTECT: Final Report (Data on file). 2024.

22. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):310.
<https://doi.org/10.1186/s12955-020-01559-x>
23. CSL Vifor. Norwegian clinical expert interview. Data on file. 2025.
24. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-4. <https://doi.org/10.1177/0272989x11401031>
25. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(11):1777-83. <https://doi.org/10.1185/030079905X65277>
26. IQVIA. Healthcare Resource Utilization for IgAN Patients with Proteinuria in EU Markets - Prepared for CSL Vifor by nilQVIA. Data on file. 2024.
27. Pike E, Hamidi V, Ringerike T, Wisloff T, Desser A, Harboe I, et al. Health Technology Assessment of the Different Dialysis Modalities in Norway Oslo, Norway 2013 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_19_dialyse.pdf.
28. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-36.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
29. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215-24.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>

Vedlegg 1: Litteratursøk

CSL Vifor har gjennomført tre systematiske litteratursøk (klinisk, økonomisk og humanistisk). Søkene ble utført 29.11.2021, oppdatert 12.12.2023, 22.05.2024, og 11.09.2025.

Formålet med søket var å identifisere og samle dokumentasjon om effekt og sikkerhet for behandlinger av IgAN (klinisk gjennomgang), helserelatert livskvalitet (HRQoL), nytteverdier og kartlegging av nytteverdier (humanistisk gjennomgang), samt kostnader og algoritmer for helseøkonomiske evalueringer (økonomisk gjennomgang) for pasienter i alle aldre med IgAN.

Det ble søkt i følgende databaser:

Embase; MEDLINE® incorporating MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE® ePub Ahead of Print, and MEDLINE® Daily; The Cochrane Library incorporating EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Additional hand-searching of conference proceedings from the last 3 years, health technology assessment (HTA) websites, trial registries and supplementary sources was conducted to identify relevant evidence.

PICO varierte med klinisk, økonomisk og humanistisk systematisk litteratursøk.

Populasjon: IgAN-pasienter i alle aldre (felles for alle)

Intervensjon: Klinisk: Alle; Økonomisk og humanistisk: alle eller ingen.

Komparator: Alle eller ingen (felles for alle).

Utfall: kliniske (inkludert proteinuri, nyreutfall, kardiovaskulære utfall, sikkerhet etc.), økonomiske (inkludert direkte og indirekte kostnader, kostnad-nytte, kostnadseffektivitet, kostnadsminimering, budsjettkonsekvensanalyser, bruk av helseressurser), humanistiske (inkludert helserelatert livskvalitet, helserelaterte nyttevekter, algoritmer for mapping av nyttevekter)

Søkestrenger er innlevert.

Det kliniske systematiske litteratursøket identifiserte ingen relevante studier av IgAN-spesifikk mortalitet (Kilde: CSL Vifor submission dossier).

Det humanistiske systematiske litteratursøket identifiserte flere studier og en systematisk oversiktsartikkel av nyttevekter ved ulike nyresviktsstadier hos IgAN-pasienter. De identifiserte studiene ble vurdert som ikke egnet, mens den systematiske oversiktsartikkelen, Cooper et al. 2020 (22), ble vurdert som egnet (Kilde: CSL Vifor submission dossier).

DMPs vurdering

De systematiske litteratursøkene i første innsendelsen var mer enn 6 måneder gamle. Bruk av eksterne data bør understøttes av systematiske litteratursøk. Ettersom flere eksterne datakilder informerte den helseøkonomiske modellen, blant annet for overgangssannsynligheter for nyresviktstadium 1-5, mortalitet og nyttevekter, vurderte DMP at et oppdatert litteratursøk var nødvendig.

Etter oppfordring fra DMP i flere omganger oppdaterte CSL Vifor søkene 11.09.2025.

De systematiske litteratursøkene er utført i henhold til DMPs retningslinjer med hensyn til metodikk og rapportering. Den overordnede søkestrategien viser at det er søkt på pasienter med IgAN med et bredt filter. Søket skal teoretisk være egnet til å identifisere relevante eksterne studier av tid til endestadium nyresvikt, mortalitet og helserelaterte nyttevekter. DMP vurderer at sentrale publikasjoner likevel ikke ser ut til å være inkludert.

På tross av forespørsel fra DMP, har CSL Vifor ikke presentert seleksjonsprosessen for eksterne data benyttet i den helseøkonomiske modellen for tid til endestadium nyresvikt ved IgAN, eller mortalitet ved IgAN.

Det humanistiske systematiske litteratursøket identifiserte ingen relevante studier av livskvalitet ved IgAN. DMP vurderer at et litteratursøk burde vært gjentatt for generell nyresvikt for å identifisere egnede studier som benyttet samme måleverktøy som i PROTECT-studien (EQ-5D-5L) og DMP har derfor utført et forenklet søk (se vedlegg 2).

CSL Vifor har i tillegg supplert de systematiske litteratursøkene med et lokalt, målrettet søk for tilpasninger til norsk klinisk praksis. Utvalgte artikler er presentert og søkestrenger vedlagt, men rapportering av metode, utvalgelse etc. er mangelfull og tilfredsstillende ikke DMPs retningslinjer. I det målrettede litteratursøket identifiserte CSL Vifor en norsk studie fra 2025 av Rivedal og medarbeidere (6) som undersøkte tid til endestadium nyresvikt hos norske IgAN- pasienter (se kapittel 3.3 og 3.6.1.2).

CSL Vifor erkjenner at de ikke har utført systematiske søk for å identifisere kilder for tid til endestadium nyresvikt for å informere overgangssannsynligheter. CSL Vifor sier at de har undersøkt muligheten for å benytte registre i Norge eller andre nordiske land, men at CSL Vifor vurderer at disse registrene ikke dekker alle de essensielle variablene.

Vedlegg 2: DMPs supplerende litteratursøk

Eksterne data var nødvendig for å informere helsestadiene dialyse og transplantasjon i den helseøkonomiske modellen. CSL Vifor identifiserte ingen relevante studier for helserelaterte nyttevekter ved IgAN i sitt humanistiske systematiske litteratursøk. CSL Vifor har istedenfor gjennomgått metodevurderinger av kronisk nyresykdom i NICE, og oppgir at de har hentet nyttevekter fra en systematisk oversiktsartikkel Cooper et al. 2020. Nyttevektene er imidlertid hentet fra en enkeltstående studie, av Lee et al 2005, som er basert på EQ-5D-3L. Helsereelatert livskvalitet i studien av sparsentan, PROTECT, er imidlertid samlet inn med EQ-5D-5L. Ettersom EQ-5D-3L kun har tre svaralternativer for hvert domene sammenlignet med 5 svaralternativer for EQ-5D-5L, har HSUV basert på 3L en grovere inndeling med lavere varians og spredning. Å blande 3L og 5L vil derfor kunne gi en kunstig forskjell i helserelaterte nyttevekter.

DMP har derfor utført et forenklet, målrettet litteratursøk for å identifisere studier av helserelaterte nyttevekter ved dialyse og transplantasjon hos pasienter med generell nyresykdom, målt med EQ-5D-5L som i PROTECT.

Dato for søk: 20.01.2026

Database: Pubmed

Søkestreng: (esrd OR dialysis OR RRT) AND eq-5D-5L AND utility

Søket ga totalt 45 treff, hvorav 15 artikler ble ekskludert grunnet ikke-relevante sykdomspopulasjoner eller tilstander (n=11, hvorav 5 omfattet kun pasienter med diabetes), kun studieprotokoll (n=2), kun CKD stadiet 3 (n=1), eller studie av barn (n=1).

Utvalgelse av relevante artikler: Fortrinnsvis longitudinelle studier/repeterede målinger av livskvalitet, høy responsrate, stort utvalg, europeiske populasjoner, populasjoner uten diabetesrelatert nyresykdom.

De medisinske fagekspertene påpekte at pasienter med generell nyresykdom ikke nødvendigvis er representative for IgAN-pasienter. De medisinske fagekspertene forteller at alder og komorbiditeter har stor betydning for livskvaliteten. Pasienter med IgAN skiller seg fra andre grupper med kronisk nyresvikt (eks. som følge av diabetes eller hypertensjon) ved at IgAN pasientene er relativt unge pasienter med færre tilleggdiagnoser og bedre generell helse. Observert livskvalitet hos pasienter med diabetes og nyresvikt kan derfor ikke direkte overføres til IgAN-pasienter. De medisinske fagekspertene påpeker at studier av livskvalitet hos nyresviktpasienter uten diabetes/komorbiditeter vil være mer representative for IgAN-pasienter enn studier hos eksempelvis diabetespasienter med nyresvikt.

DMP har derfor fortrinnsvis valgt ut studier av pasienter med tilnærmet lik alder som forventes av en IgAN-populasjon ved behov for dialyse og transplantasjon, samt studier som presenterer tall separat for diabetesrelatert nyresykdom versus annen nyresykdom.

Tabell 1. Deskriptiv oversikt over studier identifisert i DMPs forenklede, målrettede litteratursøk.

Forfatter	Design	Populasjon	n	Responstrate	Verktøy	HSUV	Annet
Wulandari et al. 2025	Longitudinell studie	Voksne (≥ 18 år) med hypertensjon i tillegg til dialyse i minst 3 måneder ved et sykehus i Indonesia	HD = 58 CAPD = 33	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, Indonesisk value set	HD: 0.79-0.85 CAPD: 0,82-0,86	
Anandraj et al. 2025	Tverrsnittsstudie	Dialysepasienter i Sør-India	n=140	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, Indisk value set	HD: 0,715 PD: 0,512 Varighet av dialyse ≤ 5 år: 0,595 Varighet > 5 år: 0,442	Gj.snittsalder 41 år, andel med diabetes ikke oppgitt, 95 % hadde minst en komorbiditet hvor hypertensjon var den vanligste
Pagés et al. 2025	Retrospektiv studie	Studie av diabetes med nyresvikt stadie 4 eller 5, fra Frankrike	n=359	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L	Multidisiplinær: 0,83, kun medisinsk: 0,70	Ikke tilgang til fulltekst, så mangler detaljer
Zhang et al. 2025	Tverrsnittsstudie	Voksne pasienter med kronisk nyresykdom under dialysebehandling i Kina	n=378	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, uklart hvilken tariff	Dialyse: Mean=0,72; median=0,88	
Wang et al. 2025	Tverrsnittsstudie	Hemodialysepasienter i Australia	n=67	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L	HSUV ikke oppgitt	60 % diabetes
Alfano et al. 2025	Retrospektiv studie	Migranter vs ikke-migranter på hemodialyse i Italia	Migranter = 55 Ikke-migranter=247	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, Italiensk value set	Migranter: 1 Ikke-migranter: 0,94	35 % diabetespasienter, 52 % CVD

Worboys et al. 2025	Longitudinell studie, for å mappe KDQoL-36 til EQ-5D-5L	Studie av hemodialysepasienter som deltok i en RCT for jerntilskudd	n=1629 med 6603 observasjoner	Ikke oppgitt. 76 % basert på tall fra RCT: 1629/(1093+1048)	EQ-5D-5L, US value set	Estimation data set: 0,572 Validation data set: 0,621	45 % med diabetes i RCT
Huré et al. 2025	Pilotstudie	Nyresviktpasienter behandlet med autonom dialysemodalitet i Frankrike	n=182	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L	Ikke oppgitt	Ikke tilgang til fulltekst, artikkel på fransk
Chen et al 2025	Tverrsnittsstudie	Dialysepasienter i Kina	n=378	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L , kinesisk utility value set	0,72	Gj.snittsalder 49 år, 90 % av pasientene hadde minst en komorbiditet
Dilek og Cantekin 2025	Deskriptiv studie	Pasienter over 65 år som mottok hemodialyse i Tyrkia	n= 171	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L	Negativ korrelasjon mellom livskvalitet og skrøpeligheit	Ikke tilgang til fulltekst
Rokhman et al. 2025	Tverrsnittsstudie	Voksne pasienter som mottok hemodialyse (76 %) eller CAPD (24 %) i Indonesia	n=613	96,50 %	EQ-5D-5L indonesisk value set	Hemodialyse: 0,67 CAPD: 0,78	Gj.snittsalder 50 år, 28 % med diabetes
Siriwardana et al. 2024	Longitudinell studie	Prospektiv innsamling av EQ-5D-5L data hvert halvår for alle dialysepasienter (hemodialyse ved sykehus 73 %, hemodialyse hjemme 9%, peritonealdialyse 18 %) ved to sykehus i Australia (n=352)	n=352	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, UK value set	0,719, -0,017 per år med dialyse	Gj. snittsalder 69 år, 49 % diabetespasienter

Fotheringham et al. 2024	Post hoc analyse av enarmet klinisk studie	Hemodialysepasienter med CKD-assosiert pruritus i UK	n=218 med EQ-5D-5L av n=222	98 %	EQ-5D-5L, EQ-5D-5L til 3L US cross-walk value set	Baseline: 0,71	Gj. snittsalder 58 år, hypertensjon 61 %, 50 % diabetes, gj.snitt 5,4 år med dialyse
Agarwal et al. 2024	Register-basert kluster-randomisert kontrollert pilotstudie	Alle pasienter som mottok hemodialyse ved 4 satelittenheter i Australia over 6 måneder	n=104 av totalt n=226,	46 %?	EQ-5D-5L, Australian value set	Intervensjonsarm: 0,59-0,69 Kontrollarm: 0,63-0,67	Gj. snittsalder 62 år, 49 % diabetes
Zahirian Moghadam et al. 2023	Ikke oppgitt	Nyresviktpasienter behandlet med dialyse eller comprehensive conservative care (CCC) i Iran	n=181 (hemodialyse = 105, CCC=76)	Hemodialyse: 50%, CCC: 95%	EQ-5D-5L, iranske normdata	HSUV ikke oppgitt	Gj. Snittsalder 77 år, 66 % diabetes
King et al. 2023	Prospektiv, observasjonsstudie	Nyresviktpasienter over 65 år	n=98 fullførte baseline, av 120 eligible	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, UK value set	Median EQ indeksverdi 0,93-1	Gj.snittsalder 76 år,
Okubo et al. 2024	Tverrsnittsstudie	Pasienter med nyresvikt i 10 år i Japan	n=423	38,20 %	EQ-5D-5L,	Nyreerstattende terapi: 0.824 (95% CI, 0.767–0.881),	Ikke tilgang til fulltekst, gj. snittsalder 72 år
Hernandez Alava et al. 2023	Tverrsnittsstudie	Nyresviktpasienter med og uten pruritus behandlet med hemodialyse i minimum tre måneder	487 - 9 missing = 478	Ikke oppgitt, kalkulert til 478/523 = 91%	EQ-5D-5L, til EQ-5D-3L med van Hout crosswalk	Ingen pruritus: 0,669 Mild pruritus: 0,683 Moderat pruritus: 0,509 Alvorlig pruritus 0,499	Gj.snittsalder 65 år, 4-6 år i dialyse, ca 1/3 diabetes
Thokala et al. 2023	Uklart	Nyresviktpasienter behandlet med hemodialyse i USA	n=487	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L mappet fra 5-D Itch, konvertert til EQ-5D-3L	0,43-0,62	Uklart om design, verktøy, populasjon

Aslam et al 2022	Longitudinell	Hypertensive hemodialysepasienter i Pakistan	n=517	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, rapporterer kun VAS, ikke utilities	Ikke rapportert	
Tran et al 2022	Tverrsnittsstudie	Nyresviktpasienter på hemodialyse eller peritonealdialyse i Vietnam	n= 178 (74 % HD, 26 % PD)	Ikke oppgitt i sammendrag	EQ-5D-5L, ikke nevnt hvilken tariff eller value set i sammendrag	HD: 0,766 PD:0,848	Ikke tilgang til fulltekst, median alder 66
Alshogran et al. 2021	Tverrsnittsstudie	Hemodialysepasienter i Jordan	n=168	Ikke oppgitt, utregnet 168/234 = 72%	EQ-5D-5L, EUROQOL Crosswalk Index Value Calculator	0,44±0,42	Gj. Snittsalder 52 år, 41 % diabetes, 70 % > 2 år i dialyse
Zhang et al. 2021	Tverrsnittsstudie	Nyresviktpasienter med dialyse eller transplanterte i Canada	n=524, (hvorav HD=297 og transplanterte=227)	Ikke oppgitt, utregnet 524/1415 = 37 %	EQ-5D-5L, Canadisk value set	Median 0,85, ikke oppgitt EQ-5D-5L separat for dialyse og transplanterte	Gj.snittsalder 57 år (HD=63, Tx=50), diabetes 35 % median tid i dialyse 3,8 år, median tid siden transplantasjon 7,4 år
Thaweethamcharoen et al. 2020 (+ Thaweethamcharoen 2019)*	Tverrsnittsstudie	Pasienter behandlet med continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) eller automated peritoneal dialysis (APD) i Thailand	n=64 (CAPD=34, APD=30)	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, Thai-preference value set	CAPD: 0,814 APD 0,786	Gj.snittsalder 65 vs 62, diabetes 59 vs 57 %, median tid i dialyse 3 år
Yang et al. 2019 (+ Yang et al. 2018)*	Ikke oppgitt	Nyresviktpasienter med dialyse i minst tre måneder, Singapor (n= 75 pasient med HD og n=75 pasienter med PD)	HD = 75 PD = 75	Ikke oppgitt	EQ-5D-5L, UK value set	Ikke-diabetes: Hemodialyse=0,882 , peritonealdialyse=0,803	Gjennomsnittsalder

Shimizu et al. 2018	Tverrsnittsstudie	Hemodialysepasienter > 65 år med vedlikeholdsdialyse > 5 år i Japan	n=717	59,70 %	EQ-5D-5L, Japansk value set	0,738±0,207	Gj.snittsalder 73 år, gj.snitt varighet dialyse 15 år
Li et al. 2017	ATTOM study; Prospektiv kasus-kontroll studie	Voksne pasienter som mottok, eller stod på venteliste for, nyretransplantasjon eller kombinert nyre-og pankreastransplantasjon i UK 2011-2013.	transplanterte = 512, på venteliste for transplantasjon = 1704	87 % for ventelistepasienter, 23 % besvarte EQ-5D-5L 6 måneder etter transplantasjon	EQ-5D-5L	Ikke-diabetes, på venteliste= 0,782; Ikke-diabetes, transplantert 0,782+0,054=0,836	
Zyoud et al 2016	Tverrsnittsstudie	Nyresviktpasienter behandlet med hemodialyse i Palestina	n= 267	96 %	EQ-5D-5L, UK value set (EQ-5D-5L Crosswalk Index Value Calculator)	0.37 ± 0.44 Ingen komorbiditet: 0,77±0,29 1 komorbiditet: 0,56±0,39 2 komorbiditeter: 0,41±0,34	Gj.snittsalder 53,3, 43 % hadde 3 eller flere komorbiditeter
* samme tall benyttet i begge publikasjoner							

Vedlegg 3: Relevante pågående studier for sparsentan

Det pågår flere studier av sparsentan.

Følgende pågående studier vurderes som relevante ved IgAN:

- En åpen, enarmet fase 2 studie hos barn med glomerulære sykdommer med proteinuri (inkludert IgAN), estimert ferdigstillelse vår 2027 ([NCT05003986](#))
- En åpen, enarmet, fase 4 studie hos pasienter med tilbakevendende IgAN eller fokal segmentell glomerulosklerose (FSGS) etter transplantasjon, estimert ferdigstillelse vår 2027 ([NCT07219121](#))
- En åpen, eksplorativ fase 2 studie hos IgAN-pasienter som ikke er tidligere behandlet med RAS-hemmere, samt hos pasienter med tilbakevendende IgAN etter transplantasjon, estimert ferdigstillelse vinter 2027 ([NCT04663204](#))

I tillegg er det registrert studier av sparsentan til andre indikasjoner: ANCA-vaskulitt (Antinøytrofilt cytoplasmatiske antistoff) ([NCT05630612](#)), primær fokal segmentell glomerulosklerose (FSGS) ([NCT03493685](#)), VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) signalvei inhibitor-assosiert proteinuri (ikke begynt rekruttering) ([NCT07224776](#))

Vedlegg 4: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

CSL Vifor thanks DMP for a thorough assessment and for the dialogue during the process. **The assessment concerns a population with a substantial unmet need:** 65 per cent of patients retained proteinuria of at least 0.75 g/day after six months of systematically optimised supportive therapy in STOP-IgAN, the eligible group progresses toward kidney failure at a young age, and DMP's own calculation places the absolute prognosis loss at [REDACTED] QALYs. CSL Vifor notes DMP's conclusions that PROTECT provides a direct randomised comparison against a relevant comparator, **that the treatment effect is clinically significant, and that sparsentan is likely to delay the need for dialysis and kidney transplantation.** CSL Vifor also accepts several of DMP's adjustments, including the starting age of 46 years, the adjustment of the PROTECT utility weights to the general population level, and the use of the Norwegian Renal Registry to inform the distribution of patients entering end-stage kidney failure.

The difference between CSL Vifor's base-case analysis (NOK [REDACTED] per QALY) and DMP's main analysis (NOK [REDACTED] per QALY) is nevertheless driven largely by three changes (Table 41): the utility weights for dialysis and transplantation (+NOK [REDACTED]), the transition probabilities in end-stage kidney failure (+NOK [REDACTED]) and the removal of the discontinuation rule (+NOK [REDACTED]). CSL Vifor considers each of these changes methodologically problematic and addresses them below.

Discontinuation of non-responders. Lifelong treatment without response assessment reflects neither clinical practice nor HTA precedent, including Norwegian precedent.

DMP's main analysis removes the additional week-36 response-based stopping rule. Patients nevertheless discontinue because of adverse effects, modelled at 7.08% annually, or upon reaching stage 5 kidney failure. Consequently, DMP models longer treatment than CSL Vifor's base case, including continued treatment in patients who do not meet the proposed proteinuria-response criterion. The medical experts consulted by DMP state that treatment should rest on an overall assessment of eGFR, proteinuria and tolerability over time. This position argues against a rigid single-timepoint criterion. It does not support the opposite extreme of no efficacy-based discontinuation over a lifetime horizon, which is the assumption DMP adopts. The model's effect mechanism is driven by UPCR trajectories, so patients without antiproteinuric response contribute the full drug cost but little of the modelled benefit. CSL Vifor agrees that discontinuation should not rest on a single unconfirmed measurement, but the biological and analytical variation the experts cite applies equally to the accepted start criterion of proteinuria ≥ 1.0 g/day and argues for confirmed repeat UPCR measurements, not for removing response assessment altogether.

Response-based discontinuation of sparsentan has been accepted across comparable HTA systems. NICE's recommendation (TA1074) states that sparsentan should be stopped after 36 weeks in the absence of an adequate UPCR response, and NICE notes explicitly that the rule is not included in the licence but reflects how the medicine would be used. The Scottish Medicines Consortium (SMC) acceptance (SMC2847) includes the restriction that patients should stop sparsentan at week 24 if there is no response to treatment. Corresponding response-based conditions have been implemented in the reimbursement decisions in Finland and Spain. The absence of the criterion from the SmPC has therefore not prevented these agencies from adopting one.

The Norwegian system has already adopted a similar stopping rule. Beslutningsforum's decision for [REDACTED]

[REDACTED] A response-based discontinuation condition is thus demonstrably implementable within "Nye metoder", and the present report itself proposes initiation and discontinuation criteria (section 1.4). CSL Vifor is prepared to accept a response-based condition for the introduction of sparsentan of the same kind, and the analysis informing the decision should then reflect the use that would be reimbursed. Removing the rule adds approximately NOK [REDACTED] per QALY by assigning lifelong drug costs to patients without documented benefit.

Time on dialysis. A median conditional on transplantation cannot serve as a universal transition rate.

DMP derives the dialysis-to-transplantation probability of [REDACTED] per cent per cycle from an assumed median time on dialysis before transplantation of [REDACTED] years. This quantity is defined only for patients who receive a transplant. Applied as a constant exit rate for all dialysis patients, it transfers the transplantation hazard of transplant-eligible patients to the entire dialysis population. Patients who are never transplanted, due to age, comorbidity, immunisation or recurrence risk, accrue dialysis years until death and are excluded from the estimate by construction. The Norwegian Renal Registry reports a median of [REDACTED] years on dialysis among patients who subsequently underwent transplantation, while DMP's experts estimate that [REDACTED]% of transplanted IgAN patients will require retransplantation. These findings indicate that repeated transitions between transplantation and dialysis may be important and should be modelled explicitly, rather than by applying the same [REDACTED] dialysis-to-transplant assumption uniformly across all patients and

dialysis episodes. DMP should estimate transition-specific probabilities in a multi-state competing-risk analysis, accounting for death, transplantation, graft failure, repeated dialysis episodes and right-censoring. State-occupation probabilities can then be integrated to estimate expected time spent on dialysis. CSL Vifor requests that DMP re-estimates time on dialysis on this basis and offers to support the analysis. The current assumption adds approximately NOK [REDACTED] per QALY.

Utility weights. The chosen sources compress the burden of renal replacement therapy and are difficult to reconcile with the report's own reasoning.

CSL Vifor accepts the multiplicative adjustment of the PROTECT weights to the general population. The external weights for dialysis ([REDACTED], Siriwardana et al. 2024) and transplantation ([REDACTED], Li et al. 2017) are, however, not plausible. Siriwardana et al. is a methods study estimating a minimal important difference (MID) for the EQ-5D-5L in an Australian maintenance-dialysis cohort, not a utility study designed to inform economic models. Its values reflect patients able to complete serial questionnaires and were not derived with the Norwegian value set applied to the PROTECT data. The resulting decrement between pre-RRT ([REDACTED]) and dialysis ([REDACTED]) is [REDACTED], which lies within the MID range [REDACTED] reported in the same study. DMP's main analysis therefore models progression to dialysis as a quality-of-life change of roughly one minimal important difference. This is difficult to reconcile with the statement of DMP's own medical experts that quality of life on dialysis is very poor, and with the external values reported in the assessment (Table 25, haemodialysis [REDACTED]).

The transplantation weight of [REDACTED] is constructed by adding a transplantation utility gain [REDACTED] to the utility weight of a population without diabetes ([REDACTED]), and exceeds the model's weights for CKD stage 4 ([REDACTED]) and pre-RRT ([REDACTED]) while approximating CKD stages 1 and 2 ([REDACTED]). The model thereby assigns patients on lifelong immunosuppression, of whom [REDACTED] per cent are expected to lose the graft, the quality of life of early-stage disease.

DMP rejects Lee et al. 2005 on the grounds that mixing EQ-5D-3L and EQ-5D-5L sources may lead to erroneous results. The same reasoning applies to combining Norwegian-tariff PROTECT values with foreign-tariff external values. Neither analysis achieves consistency of value set, and the choice between them should therefore rest on the plausibility of the resulting decrements. The utility change is the single largest driver of DMP's main analysis (+NOK [REDACTED] per QALY). The same weights also raise the prognosis of the comparator arm and thereby reduce the absolute prognosis loss to [REDACTED] QALYs, immediately below the [REDACTED]-QALY boundary to the next severity class in the framework used to set severity-adjusted willingness to pay. One assumption thus simultaneously raises the ICER and lowers the severity against which the ICER is judged.

Long-term effect, budget impact and data transparency.

DMP notes that the relationship between the surrogate endpoints measured in PROTECT and hard kidney outcomes has not been quantified specifically for sparsentan. However, a meta-analysis of 47 randomised trials found that a 0.75 ml/min/1.73 m² per year improvement in three-year total GFR slope was associated with an average 27% lower hazard of the clinical kidney endpoint and, in sufficiently large trials, predicted clinical benefit with at least 96% probability (Inker et al. 2019). An updated analysis of 66 studies confirmed a strong association for three-year total slope (Inker et al. 2023). In PROTECT, the chronic- and total-slope differences were 1.1 (95% CI 0.1–2.1; p=0.037) and 1.0 (95% CI –0.03–1.94; p=0.058) ml/min/1.73 m² per year, respectively (PROTECT Investigators 2023). These results support the likelihood of clinically meaningful long-term kidney benefit, while uncertainty remains about its precise lifetime magnitude.

DMP's budget calculations assume that the entire eligible prevalent population has switched to sparsentan by year 3, corresponding to complete displacement of the comparator within three years, and that no patient discontinues for insufficient response. The first does not reflect a realistic uptake profile for a new specialist treatment, and both assumptions act in the same direction on the estimate.

CSL Vifor notes DMP's remark that parts of the data set were difficult to verify, and offers a joint technical review of the model.

Conclusion: The three changes discussed above account for the largest individual differences between the two analyses, and each replaces a documented or precedented assumption with a less plausible one. CSL Vifor asks DMP to reinstate response-based discontinuation in line with NICE TA1074, SMC2847 and Beslutningsforum's condition in [REDACTED], to re-estimate time on dialysis with competing-risk methodology from registry data, and to apply utility weights for dialysis and transplantation that are consistent with the disease burden described by DMP's own medical experts. Each of these adjustments moves the analysis toward documented Norwegian data and established decision practice, and the ICER most plausibly lies well below DMP's main analysis. CSL Vifor is available to specify the wording of a response-based reimbursement condition and the corresponding model assumptions.